

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-65159 от 28 марта 2016 г.

Учредитель:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ISSN 2500-0764

Адрес редакции и издателя: 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Адрес типографии: 650024, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а, ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность:
4 раза в год.

Подписано в печать
24.09.18 г.

Дата выхода в свет
26.09.18 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.

Заказ № 1433.

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс
П3593 в каталоге
«Почта России»,
80843 в каталоге
«Роспечать».

Свободная цена

Воспроизведение
опубликованных
материалов без письменного
согласия не допускается.

Авторские материалы
могут не отражать точку
зрения редакции.

Ответственность за
достоверность информации
в рекламных публикациях несет ре-
кламодатель.

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

Проф. Е.Б. Брусина

Заместитель главного редактора

Проф. Т.В. Попонникова

Научный редактор

Проф. Д.Ю. Кувшинов

Ответственный секретарь

Проф. Л.А. Леванова

Редакционный совет

Академик РАН, проф. В.Г. Акимкин (Москва, Россия)

Проф. М. Абу-Абдаллах (Ливан)

Академик РАН, проф. Л.С. Барбара (Кемерово, Россия)

Член-корр. РАН, проф. О.Л. Барбара (Кемерово, Россия)

Проф. Т.Е. Белокриницкая (Чита, Россия)

Проф. А.Д. Ботвинкин (Иркутск, Россия)

Академик РАН, проф. Н.И. Брико (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ, проф. И.В. Бухтияров (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. В.И. Злобин (Иркутск, Россия)

Засл. деят. науки, проф. С.Н. Занько (Республика Беларусь)

Засл. деят. науки, проф. Е.Ф. Кира (Москва, Россия)

Проф. А. Крамер (Германия)

Проф. В.А. Куркин (Самара, Россия)

Проф. М. Лех (Польша)

Академик РАН, проф. М.А. Медведев (Томск, Россия)

Проф. Е.Л. Потеряева (Новосибирск, Россия)

Член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский (Москва, Россия)

Проф. Н.В. Рудаков (Омск, Россия)

Проф. А.Б. Салмина (Красноярск, Россия)

Проф. В. Цубке (Германия)

Проф. В.В. Цуканов (Красноярск, Россия)

Проф. А. Шиндлер (Германия)

Член-корр. РАН, проф. О.И. Уразова (Томск, Россия)

Проф. М. Эл-Джефут (Иордания)

Проф. А. Эльнашар (Египет)

Проф. С.В. Яковлев (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Проф. Н.В. Артымук (Кемерово, Россия)

Проф. Е.В. Григорьев (Кемерово, Россия)

Проф. В.М. Ивойлов (Кемерово, Россия)

Проф. Е.В. Косякина (Кемерово, Россия)

Проф. Е.А. Киселева (Кемерово, Россия)

Проф. Л.В. Начева (Кемерово, Россия)

Проф. А.Л. Онищенко (Новокузнецк, Россия)

Проф. Е.А. Тё (Кемерово, Россия)

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №РС77-65159 from 2016/03/28.

Founder: Kemerovo State Medical University

ISSN 2500-0764

Editorial/Publisher

Address: 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation

Printing House Address:
35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation, LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2018/09/24

Published on 2018/09/26

Offset printing, 950 copies.

Order № 1433.

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index P3593 (Russian Post catalogue), 80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Reproduction of the published content is strictly prohibited if not specially permitted.

Authors' and Editorial Board positions can be different.

Advertisers bear full responsibility for the authenticity in their advertisements.

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

Prof. Elena B. Brusina, MD, PhD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Tatiana V. Poponnikova, MD, PhD

Science Editor

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov, MD, PhD

Technical Editor

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD

Editorial Board

Prof. Vasiliy G. Akimkin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Michel Abou Abdallah, MD, PhD (Lebanon)

Prof. Natalia V. Artyukh, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Leonid S. Barbarash, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, PhD (Chita, Russian Federation)

Prof. Alexander D. Botvinkin, MD, PhD (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Nikolay I. Briko, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Igor V. Bukhtiyarov, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Valeriy M. Ivoylov, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Evgeniy F. Kira, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Moamar Al-Jefout, MD, PhD (Jordan)

Prof. Axel Kramer, MD, PhD (Germany)

Prof. Medard Lech, MD, PhD (Poland)

Prof. Elena A. Kiseleva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Elena V. Kos'kina, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Vladimir A. Kurkin, MD, PhD (Samara, Russian Federation)

Prof. Aboubakr M. Elnashar, MD (Egypt)

Prof. Mikhail A. Medvedev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Lyubov' V. Natcheva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Alexander L. Onishchenko, MD, PhD (Novokuznetsk, Russian Federation)

Prof. Elena L. Poteryaeva, MD, PhD (Novosibirsk, Russian Federation)

Prof. Viktor E. Radzinsky, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, PhD (Omsk, Russian Federation)

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Prof. Adolf Schindler, MD, PhD (Germany)

Prof. Elena A. Te, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga I. Urazova, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Sergey V. Yakovlev MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Sergey N. Zan'ko, MD, PhD (Republic of Belarus)

Prof. Vladimir I. Zlobin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Wolfgang Zubke, MD, PhD (Germany)

Prof. Vladimir V. Zukhanov, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Уважаемые коллеги,

очередной номер журнала полностью посвящен репродуктивному здоровью женщин – достижениям и проблемам ХХI века.

Оригинальные исследования охватывают широкий спектр вопросов: эпидемиологические особенности и медицинские последствия внематочной беременности, факторы риска, способствующие формированию интранатальных повреждений плода, метаболический синдром у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. Обсуждаются результаты изучения уровня витамина D у женщин с репродуктивными нарушениями, особенности течения беременности и родов, состояния новорожденных при индуцированных родах, у женщин с дефицитом массы тела.

Авторы приводят результаты изучения полиморфизмов генов у инфертных женщин с наружным генитальным эндометриозом, обсуждают особенности состава высших жирных кислот тканевых липидов при предраковых и опухолевых поражениях шейки матки.

Тактика акушера-гинеколога и стратегии профилактики подробно рассматриваются в лекциях, посвященных проблемам рака молочной железы и яичников.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор
Е.Б. Брусина



TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

Asmik G. Bochkarnikova, Alexey G. Trishkin, Olga A. Pustotina, Vadim G. Mozes DEFICIENCY OF VITAMIN D IS ASSOCIATED WITH FEMALE INFERTILITY (Kemerovo, Moscow, Russian Federation)	p. 6
Anzhelika Y. Beglova, Svetlana I. Yelgina, Elena V. Bryukhina, Elena V. Rudaeva FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (Kemerovo, Chelyabinsk, Russian Federation)	p. 12
Larisa E. Fetischeva, Vadim G. Mozes, Igor S. Zakharov, Rem V. Volkov EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND MEDICAL CONSEQUENCES OF ECTOPIC PREGNANCY IN KEMEROVO REGION (Kemerovo, Novosibirsk, Russian Federation)	p. 19
Larisa N. Danilova, Vitaliy O. Chervov, Natalia V. Artymuk, Lyudmila A. Gordeeva POLYMORPHISMS OF THE CYP1A1, CYP1A2, CYP19, AND SULT1A1 GENES ARE NOT ASSOCIATED WITH INFERTILITY IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 25
Elena V. Kayukova, Tatiana E. Belokrinitskaya, Leonid F. Sholokhov, Pavel P. Tereshkov FATTY ACID COMPOSITION OF PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS AND CERVICAL CANCER TISSUES (Chita, Russian Federation)	p. 35
Tatiana Y. Marochko, Natalia V. Artymuk, Dina V. Pavlovskaya, Larisa G. Konchevskaya, Tatiana A. Sapozhkova, Mikhail S. Prosvetov, Olesya D. Zelentsova, Elizaveta A. Chvanova EFFICIENCY OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION IN ANESTHESIA DURING LABOR (Kemerovo, Russian Federation)	p. 45
Elena N. Kravchenko RISK FACTORS OF BIRTH INJURY (Omsk, Russian Federation)	p. 54
Oksana N. Novikova PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES AFTER LABOR INDUCTION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 59
Maria N. Surina, Elizaveta A. Chvanova PREGNANCY COURSE AND OUTCOMES IN WOMEN WITH LOW BODY MASS INDEX (Kemerovo, Russian Federation)	p. 65
REVIEW ARTICLES	
Michel Abou-Abdallah, Natalia V. Artymuk, Maria N. Surina ENDOMETRIUM RECEPTIVITY. MARKERS OF IMPLANTATION (Montreal, Canada; Beirut, Lebanon; Kemerovo, Russian Federation)	p. 71
Kristina V. Marochko, Natalia V. Artymuk, Tatiana Y. Belokrinitskaya, Natalia I. Frolova USING VAGINAL SELF-SAMPLING DEVICES FOR DETECTION OF HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS (Kemerovo, Chita, Russian Federation)	p. 78
LECTURES	
Tatiana Y. Marochko, Natalia V. Artymuk, Tatiana I. Fetisova, Larisa V. Suturina BREAST CANCER: WHAT SHOULD OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST KNOW? (Kemerovo, Irkutsk, Russian Federation)	p. 84
Olga B. Karelina, Natalia V. Artymuk, Tatiana I. Fetisova RISK FACTORS OF OVARIAN CANCER AND POSSIBLE PREVENTIVE STRATEGIES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 91
CASE REPORTS	
Olga A. Tachkova, Natalia V. Artymuk, Larisa V. Suturina PREGNANCY AND DELIVERY AFTER SURGICAL TREATMENT OF OBESITY (Kemerovo, Irkutsk, Russian Federation)	p. 97
Igor S. Zakharov, Vadim G. Mozes, Olga V. Remneva, Maxim V. Dodonov, Gulnara Kh. Dodonova SURGICAL SCAR ENDOMETRIOSIS (Kemerovo, Barnaul, Russian Federation)	p. 101

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Бочкарникова А.Г., Тришкин А.Г., Пустотина О.А., Мозес В.Г.
«D-СТАТУС» ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ (г. Кемерово, г. Москва, Россия) с. 6
- Беглова А. Ю., Елгина С. И., Брюхина Е.В., Рудаева Е.В.
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (г. Кемерово, г. Челябинск, Россия) с. 12
- Фетищева Л.Е., Мозес В.Г., Захаров И.С., Волков Р.В.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (г. Кемерово, г. Новосибирск, Россия) с. 19
- Данилова Л.Н., Червов В.О., Артымук Н.В., Гордеева Л.А.
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ (г. Кемерово, Россия) с. 25
- Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П.
СТАТУС ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КЛЕТОК ЭКЗОЦЕРВИКСА ПРИ ДИС- И НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ (г. Чита, г. Иркутск, Россия) с. 35
- Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Павловская Д.В., Кончевская Л.Г., Сапожкова Т.А., Просветов М.С.,
Зеленцова О.Д., Чванова Е.А.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКУТАННОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ РОДОВ (г. Кемерово, Россия) с. 45

- Кравченко Е.Н.
ФАКТОРЫ РИСКА ИНTRANАТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛОДА (г. Омск, Россия) с. 54

- Новикова О.Н.
ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ, ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ (г. Кемерово, Россия) с. 59

- Сурина М.Н., Чванова Е.А.
ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА (г. Кемерово, Россия) с. 65

- ОБЗОРЫ**
М. Абу-Абдаллах, Артымук Н.В., Сурина М.Н.
РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ. МАРКЕРЫ ИМПЛАНТАЦИИ. (г. Монреаль, Канада; г. Бейрут, Ливан;
г. Кемерово, Россия) с. 71

- Марочко К.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И.
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УСТРОЙСТВ ДЛЯ САМОЗАБОРА В ВЫЯВЛЕНИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО РИСКА(г. Кемерово, г. Чита, Россия) с. 78

- ЛЕКЦИИ**
Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Фетисова Т.И., Сутуриня Л.В.
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ? (г. Кемерово, г. Иркутск, Россия) с. 84
- Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И.
ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЯИЧНИКА И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ (г. Кемерово, Россия) с. 91

- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
Тачкова О.А., Артымук Н.В., Сутуриня Л.В.
СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ (г. Кемерово,
г. Иркутск, Россия) с. 97

- Захаров И.С., Мозес В.Г., Ремнева О.В. , Додонов М.В., Додонова Г.Х.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОМЕТРИОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА (г. Кемерово, г. Барнаул,
Россия) с. 101

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-11

«D-СТАТУС» ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

БОЧКАРНИКОВА А.Г.¹, ТРИШКИН А.Г.¹, ПУСТОТИНА О.А.², МОЗЕС В.Г.³¹ ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка», Кемерово, Россия² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

DEFICIENCY OF VITAMIN D IS ASSOCIATED WITH FEMALE INFERTILITY

ASMIK G. BOCHKARNIKOVA¹, ALEXEY G. TRISHKIN¹, OLGA A. PUSTOTINA², VADIM G. MOZES³¹ Krasnaya Gorka Center for Family and Reproduction Healthcare (3a, Suvorova Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation² Peoples' Friendship University of Russia (6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198), Russian Federation³ Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

Резюме

Цель. Оценить уровень витамина D у женщин с репродуктивными нарушениями, проживающих в городе Кемерово.

Материалы и методы. В период с октября 2017 по март 2018 гг. было проведено ретроспективное когортное исследование 138 женщин, проживающих в городе Кемерово и обратившихся для обследования в медицинский центр. Все пациентки были разделены на две группы. Критерием включения в основную группу ($n=98$) было наличие у женщин репродуктивных нарушений в виде инфертности. Критерием включения в группу сравнения ($n=40$) было отсутствие у женщин инфертности. У всех женщин определялся уровень 25(OH)D в сыворотке крови методом иммунохемилуминесцентного анализа на микрочастицах анализатором «Architest i2000» (Abbott, США) на базе клинико-диагностической лаборатории (г. Ново-кузнецк).

Результаты. У пациенток основной группы чаще выявлялся патологический статус 25(OH)D – 83,7% и 60% соответственно, $p=0,003$, а средние показатели уровня 25(OH)D у женщин обеих групп были ниже референтных значений нормы ($21,79\pm1,35$ и $28,03\pm1,6$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=1069$, $p=0,001$). Нормальный статус 25(OH)D выявлен у 16,3%

пациенток основной группы и у 40% женщин группы сравнения, $p=0,003$ (средний уровень 25(OH)D составил $37,0\pm3,68$ нг/мл и $34,97\pm1,34$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=32$, $p=0,041$). В структуре патологического статуса 25(OH)D у женщин основной группы преобладал дефицит (51,2% и 17% соответственно, $p=0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $23,7\pm0,62$ и $24,66\pm1,13$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=342$, $p=0,366$), тогда как у женщин группы сравнения преобладала недостаточность (48,8% и 83% соответственно, $p=0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $14,15\pm0,97$ нг/мл и $17,1\pm1,0$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]}=56$, $p=0,037$).

Заключение. Выявлен патологический статус 25(OH)D в общей популяции женщин города Кемерово как с бесплодием, так и планирующих беременность. При этом пациентки с бесплодием различного генеза находились в состоянии дефицита чаще, чем женщины без репродуктивных нарушений. Учитывая роль витамина 25(OH)D в репродукции, целесообразно предусматривать его коррекцию пациенткам с репродуктивными нарушениями на этапе прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: витамин D, 25-гидроксивитамин D, Сибирь, Кемерово, инфертность.

Abstract

Aim. To determine the level of vitamin D in women with infertility in Kemerovo (Southwestern Siberia).

Materials and Methods. We consecutively recruited 98 infertile women and 40 healthy women who applied for the routine examination in our medical center. Serum level of 25-hydroxyvitamin D (alternatively called calcifediol, calcidiol, or 25-hydroxycholecalciferol) was measured by chemiluminescent microparticle immunoassay.

Results. Average levels of 25-hydroxyvitamin D in both groups were significantly lower as compared to the reference values (21.79 ± 1.35 versus 28.03 ± 1.60 ng/mL, respectively, $p = 0.001$).

Notably, women with infertility were more frequently diagnosed with an insufficiency/deficiency of 25-hydroxyvitamin D than healthy women (83.7% versus 60.0%, respectively, $p = 0.003$). Among these individuals, deficiency of 25-hydroxyvitamin D was more prevalent in infertile women in comparison with insufficiency (51.2% versus 48.8%, respectively), while the reverse was the case in healthy women (17.0% versus 83.0%, respectively).

Conclusions. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D is common for the women in Kemerovo; it was also associated with female infertility.

Keywords: vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, Siberia, Kemerovo, female infertility.

◀ English

Введение

Витамин D – жирорастворимый витамин, содержащийся в небольшом спектре продуктов питания, а его синтез в организме человека возможен при попадании на кожу ультрафиолетовых лучей солнечного света. В последнее десятилетие доказано участие витамина D не только в кальций-фосфорном обмене, но и в физиологических процессах, регулирующих клеточный метаболизм (пролиферация клеток, дифференцировка, апоптоз), иммунитет, нервно-мышечную регуляцию, воспаление [1]. Согласно современным представлениям, дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, острого инфаркта миокарда, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма и повышением уровня смертности [2]. Сегодня доказана важная роль витамина D в регуляции репродуктивной функции женского организма посредством экспрессии рецепторов в гипофизе, эндометрии, яичниках, плаценте [3]. Определено, что дефицит витамина D является фактором риска развития синдрома поликистозных яичников, прогрессирования эндометриоза, пролиферативных заболеваний эндометрия [4]. В исследованиях последних лет показано, что при дефиците витамина D снижено количество беременностей, родов и повышенено количество выкидышей у пациенток после программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [5].

В связи с вышеизложенным, определение «D-статуса» женщин с репродуктивными нару-

шениями, проживающих в крупном промышленном городе, имеют не только научный, но и практический интерес в рамках повышения качества оказания медицинской помощи пациенткам с бесплодием.

Цель исследования

Оценить уровень витамина D у женщин с репродуктивными нарушениями, проживающих в городе Кемерово.

Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

На базе ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка» в период с октября 2017 г. по март 2018 г. было проведено ретроспективное когортное исследование 138 женщин, проживающих в городе Кемерово и обратившихся для обследования в медицинский центр.

Все пациентки были разделены на две группы. Критерием включения в основную группу ($n=98$) было наличие у женщин репродуктивных нарушений в виде инфертности; отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10); информированное согласие на участие в исследовании. Критерием включения в группу сравне-

ния ($n=40$) было отсутствие у женщин инфертности – в эту группу вошли пациентки, планирующие беременность; отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний (МКБ-10); информированное согласие на участие в исследовании.

У всех женщин определялся уровень 25(OH)D в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа на микрочастицах анализатором «Architest i2000» (Abbott, США) на базе клинико-диагностической лаборатории (г. Новокузнецк). Согласно регламентирующими документами, нормативные значения уровня 25(OH)D составили: нормальный уровень – 30 нг/мл (75 нмоль/л) и выше; недостаточность – 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л); дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л); выраженный дефицит – менее 10 нг/мл (нмоль/л) [6].

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6,0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. При сравнении количественных признаков двух независимых групп использовали непараметрический U -критерий Манна-Уйтни. Оценка статистической значимости частотных различий в двух независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

Средний возраст обследованных женщин составил $31,7 \pm 5,1$ лет в основной группе и $30,4 \pm 3,7$ лет в группе сравнения, $U_{[98;40]} = 2571$, $p = 0,326$. Пациентки в обеих группах были сопоставимы по соматическому анамнезу и статусу. Среди репродуктивных нарушений у 67% женщин основной группы выявлено первичное (0% в группе сравнения, $p = 0,001$), у 33% – вторичное (0% в группе сравнения, $p = 0,001$), а у 34,7% – комбинированное бесплодие (0% в группе сравнения, $p = 0,001$).

Среди причин женской инфертности у 71,4% женщин основной группы выявлен эндокринный фактор, обусловленный синдромом поликистозных яичников и низким овариальным резервом; у 20,4% выявлен трубно-перитонеальный фактор; у 14,3% выявлен маточный

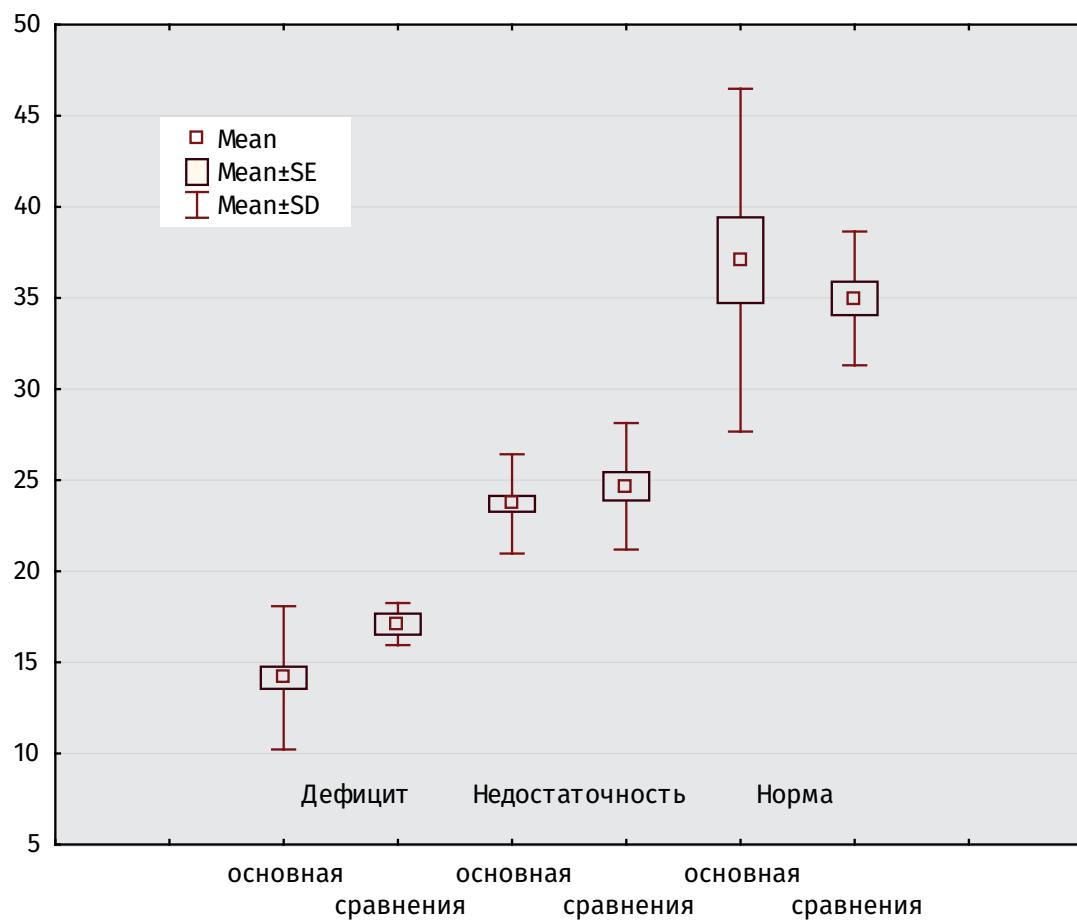
фактор; 4,1% имели идиопатическое бесплодие. У 22,5% женщин основной группы выявлено сочетание всех трех факторов бесплодия – эндокринного, трубно-перитонеального и маточного.

При исследовании уровня витамина D в сыворотке крови у пациенток основной группы чаще выявлялся патологический статус 25(OH)D – 83,7% и 60% соответственно, $p = 0,003$, а средние показатели уровня 25(OH)D у женщин обеих групп были ниже референтных значений нормы ($21,79 \pm 1,35$ и $28,03 \pm 1,6$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]} = 1069$, $p = 0,001$). Нормальный статус 25(OH)D выявлен у 16,3% пациенток основной группы и у 40% женщин группы сравнения, $p = 0,003$ (средний уровень 25(OH)D составил $37,0 \pm 3,68$ нг/мл и $34,97 \pm 1,34$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]} = 32$, $p = 0,041$) (рисунок 1).

В структуре патологического статуса 25(OH)D у женщин основной группы преобладал дефицит (51,2% и 17% соответственно, $p = 0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $23,7 \pm 0,62$ и $24,66 \pm 1,13$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]} = 342$, $p = 0,366$), тогда как у женщин группы сравнения преобладала недостаточность (48,8% и 83% соответственно, $p = 0,004$; средний уровень 25(OH)D составил $14,15 \pm 0,97$ нг/мл и $17,1 \pm 1,0$ нг/мл соответственно, $U_{[98;40]} = 56$, $p = 0,037$) (рисунок 2).

Обсуждение

В исследованиях последних лет прослеживается четкий интерес к проблеме дефицита и недостатка витамина D и ее взаимосвязи с заболеваемостью и смертностью от многих заболеваний. Механизм положительного эффекта витамина D во многом зависит от его влияния на систему клеточного иммунитета и регуляции универсального механизма воспаления [7]. Макрофаги, являясь носителями рецепторов витамина D (VDR), обладают высокой чувствительностью к его активным формам, дифференцируясь и активируясь под влиянием его активных форм [8]. Доказано, что при достижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л) витамин D может использоваться как средство первичной и вторичной профилактики онкологических заболеваний, выкидышей, привычного невынашивания беременности и ее патологического течения [9,10]. Последняя версия протокола Европейского общества репродукции человека и эмбриологии

**Рисунок 1.**

Средние показатели 25(OH)D у исследуемых женщин с дефицитом, недостаточностью и нормальным «D-статусом».

Figure 1.

Average 25-hydroxyvitamin D levels in women with its deficiency or insufficiency as compared to those with normal vitamin D levels.

**Рисунок 2.**

Структура патологического статуса 25(OH)D у исследуемых женщин.

Figure 2.

Prevalence of 25-hydroxyvitamin D insufficiency/deficiency in the studied groups.

Eshre, посвященного диагностике и лечению привычного невынашивания, подтверждает необходимость дотации витамина D пациентам в случае, если выявлена его недостаточность или дефицит [11].

Имеющиеся на сегодняшний момент данные свидетельствуют о том, что недостаток и дефицит витамина D имеет широкое распространение во всем мире [12]. Проведенное исследование подтвердило эту точку зрения и выявило патологический статус 25(OH)D в общей попу-

ляции женщин города Кемерово как с бесплодием, так и планирующих беременность. При этом пациентки с бесплодием различного генеза находились в состоянии дефицита чаще, чем женщины без репродуктивных нарушений.

Заключение

Учитывая роль витамина 25(OH)D в репродукции, целесообразно предусматривать его коррекцию пациенткам с репродуктивными нарушениями на этапе прегравидарной подготовки.

Литература / References:

- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009; 20 (11): 1807-1820. doi: 10.1007/s00198-009-0954-6.
- Pigarova EA, Pleshcheev AV, Dzeranova LK. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015; 36 (1): 62-66. Russian (Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К. Влияние витамина D на иммунную систему. Иммунология. 2015, 36 (1): 62-66).
- Bryant GA, Koenigsfeld CF, Lehman NP, Smith HL, Logemann CD, Phillips KT, et al. A Retrospective Evaluation of Response to Vitamin D Supplementation in Obese Versus Nonobese Patients. *J Pharm Pract.* 2015; 28 (6): 543-547. doi: 10.1177/0897190014544822.
- Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, Seyedrezazadeh E, Aftabi Y, Abdolalizadeh J, et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 178: 150-158. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.12.001.
- Skowrońska P, Pastuszek E, Kuczyński W, Jaszczoł M, Kuć P, Jakiel G, et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women - a systematic review. *Ann Agric Environ Med.* 2016; 23 (4): 671-676. doi: 10.5604/12321966.1226865.
- Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV. Vitamin D Deficiency in Adults: Diagnosis, Treatment, and Prevention: Clinical Guidelines. Moscow, 2015. 75 p. Russian (Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я.,
- Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2015. 75 с.).
- Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology.* 2009; 20 (5): 720-726. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181a70f08.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology.* 2009; 19 (7): 468-483. doi: 10.1016/j.annepidem.2009.03.021.
- Gromova OA, Torshin IU, Dzhidzhikhilia LK, Gogoleva IV. Roles of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Gynecology.* 2016; 18 (3): 34-39. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роль витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия // Гинекология. 2016. Т. 18, № 3. С. 34-39.).
- Mozes VG. Pharmacoeconomical rationale for use of Implanon in postpartum women. *Efficient Pharmacotherapy.* 2014; 35: 4-11. Russian (Мозес В.Г. Фармакоэкономическое обоснование применения импланона у женщин в послеродовом периоде // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 35. С. 4-11).
- Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group, 2017. 67 p.
- Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018; 33 (1): 65-80. doi: 10.1136/bmj.k2167.

Сведения об авторах

Бочкарникова Асмик Гербертовна, врач акушер-гинеколог ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: получение данных, интерпретация результатов исследования.

Тришкин Алексей Геннадьевич, доктор медицинских наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, главный врач ООО «Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная горка» г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция исследования.

Пустотина Ольга Анатольевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия.

Вклад в статью: научное консультирование.

Authors

Dr. Asmik G. Bochkarnikova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Krasnaya Gorka Center for Family and Reproduction Healthcare, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

Dr. Alexey G. Trishkin, MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Head of Krasnaya Gorka Center for Family and Reproduction Healthcare, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study.

Prof. Olga A. Pustotina, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Мозес Вадим Гельевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: написание статьи.

Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Prof. Vadim G. Mozes, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Corresponding author:

Prof. Vadim G. Mozes,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Для цитирования:

Бочкарникова А.Г., Тришкин А.Г., Пустотина О.А., Мозес В.Г. «D-статус» пациенток с репродуктивными нарушениями. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-11>

For citation:

Asmik G. Bochkarnikova, Alexey G. Trishkin, Olga A. Pustotina, Vadim G. Mozes. Deficiency of vitamin d is associated with female infertility. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-11>

Статья поступила: 15.05.2018

Принята в печать: 30.08.2018

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-12-18

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

БЕГЛОВА А.Ю.¹, ЕЛГИНА С.И.¹, БРЮХИНА Е.В.², РУДАЕВА Е.В.¹¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

ORIGINAL RESEARCH

FEATURES OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ANZHELICA Y. BEGLOVA¹, SVETLANA I. YELGINA¹, ELENA V. BRYUKHINA², ELENA V. RUDAEVA¹¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²South Ural State Medical University (64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092), Russian Federation

Резюме

Цель. Определить особенности развития метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников.

Материалы и методы. Ретроспективное аналитическое исследование типа «случай-контроль». I группу составили 30 женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников, обратившиеся в женскую консультацию по поводу бесплодия (исследуемая группа), II группу – 30 женщин раннего репродуктивного возраста без синдрома поликистозных яичников (группа сравнения). Метаболический синдром диагностировали на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program (NCEP)).

Результаты. Метаболический синдром диагностирован у 22 (73,3 %) женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников, в то время как у женщин без синдрома – у 8 (26,4 %), ($p=0.0001$). Все диагностические критерии метаболического синдрома, такие как ожирение ($p=0.005$), отноше-

ние окружности талии к окружности бедер более 0,85 ($p=0.049$), повышение артериального давления выше 140/90 мм рт.ст. ($p=0.028$), высокий уровень триглицеридов ($p=0.0001$), глюкозы плазмы натощак ($p=0.0001$) низкий уровень липопротеидов высокой плотности ($p=0.0001$) у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников встречались значительно чаще, чем у женщин без синдрома.

Заключение. Женщины раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников чаще имеют метаболический синдром. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеют избыточная масса тела, нарушение углеводного и липидного обменов. Проведение более ранней диагностики метаболического синдрома и комплексной его коррекции у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников позволит снизить развитие его отдаленных последствий, и в первую очередь, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: женщины, ранний репродуктивный возраст, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром.

Abstract

Aim. To determine the features of metabolic syndrome in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods. We recruited 60 consecutive women of early reproductive age, further dividing them into the groups with and without polycystic ovary syndrome ($n = 30$ per group). Metabolic syndrome was diagnosed by the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria.

Results. Metabolic syndrome was diagnosed in 22 (73.3%) women of early reproductive age with and in 8 women (26.4%) without polycystic ovary syndrome ($p = 0.0001$). Expectedly, all criteria for

the diagnosis of metabolic syndrome were more frequently detected in women with polycystic ovary syndrome compared to those without: obesity ($p = 0.005$), waist-hip circumference ratio > 0.85 ($p = 0.049$), blood pressure $> 140/90$ mmHg ($p = 0.028$), high level of triglycerides ($p = 0.0001$) and fasting plasma glucose ($p = 0.0001$) and low level of high-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.0001$).

Conclusions. Women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome have higher prevalence of metabolic syndrome and its diagnostic criteria as compared to those without.

Keywords: women, early reproductive age, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome.

◀ English

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой гинекологии и эндокринологии. По литературным данным, СПКЯ является распространенным эндокринным заболеванием. Его можно обнаружить почти у каждой десятой женщины репродуктивного возраста в популяции, а по некоторым оценкам – даже у каждой пятой [1].

СПКЯ – мультисистемное заболевание, имеет множество проявлений и может возникнуть в любом возрасте, начиная с возраста менархе [2, 3]. С течением времени масштаб проблем изменяется, но не уменьшается. Скрытые проявления разнообразны и довольно опасны: метаболические нарушения, изменения реологических свойств крови, депрессивные расстройства различной степени тяжести [1].

Изначально заболевание рассматривалось как сугубо гинекологическая проблема, проявляющаяся нарушением менструальной, детородной функций и симптомами гиперандrogenии [4]. Однако в начале 80-х годов было выяснено, что СПКЯ – составная часть метаболического синдрома [5]. Метаболический синдром определяется как комплекс метаболических, гормональных и обусловленных ими клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [6]. Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома – ключевая. В то же время обнаружено, что инсулинорезистентность выявляется у значительной части населения [2, 7, 8]. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избы-

точной массы тела. Однако до сих пор нет единого мнения относительно первичной причины инсулинорезистентности – является ли она результатом ожирения или наоборот [9].

Все вышеизложенное свидетельствует, что изучение особенностей развития метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников является актуальным.

Цель исследования

Определить особенности развития метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников.

Материалы и методы

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5», женская консультация №1 г. Кемерово и одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование типа «случай-контроль». В исследование включены 60 женщин

раннего репродуктивного возраста. I группу составили 30 женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ, обратившиеся в женскую консультацию по поводу бесплодия (исследуемая группа), II группу – 30 женщин раннего репродуктивного возраста без СПКЯ (группа сравнения). Критерии включения в I группу: женщины раннего репродуктивного возраста с установленным диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие хронические воспалительные заболевания органов малого таза с нарушением проходимости маточных труб, обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе гнойными инфекциями, отсутствие согласия на участие в исследовании. Критерии включения во II группу: женщины раннего репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из II группы: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации, отказ от участия в исследовании.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте. Современные подходы к диагностике и лечению» [5].

Анализ состояния здоровья женщин проведен на основании обращаемости и диспансеризации.

Исследованы основные показатели метаболического синдрома: отношение окружности талии к окружности бедер, уровень артериального давления, уровни триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, глюкозы плазмы натощак. Оценка физического развития проводилась по унифицированной методике с использованием антропометрических измерений: окружности талии и бедер (см) с последующим расчетом отношения окружности талии к окружности бедер; массы тела в килограммах; роста в метрах с последующим подсчетом индекса массы тела ($\text{ИМТ кг}/\text{м}^2$). Избыточную массу тела считали при ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, ожирение первой степени – $30-35 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Метаболический синдром диагностировали на основании наличия трех и более критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (The National Cholesterol Education Program (NCEP): отношение окружности талии к окружности бедер ($\text{ОТ}/\text{ОБ}$) $> 0,85 \text{ см}$; уровень артериального давления (АД) sistолического $\geq 130 \text{ мм рт.ст.}$ или диастолического $\geq 85 \text{ мм рт.ст.}$, или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; уровни триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,3 \text{ ммоль}/\text{л}$, глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6 \text{ ммоль}/\text{л}$ [8].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office home and business 2013 32/64box для работы с электронными таблицами, StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: медиана (Ме) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентили). Сравнение двух независимых групп, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Выбранный критический уровень значимости – 5 % (0,05).

Результаты

По возрасту женщины раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ статистически значимо не различались: средний возраст составил $28,2 \pm 2,3$ года в группе женщин с СПКЯ и $28,6 \pm 1,7$ года – в группе сравнения ($p=0,9201$).

Овуляторная дисфункция у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ диагностирована в виде олигоменореи у 13 женщин (65,0 %), опсоменореи – у 5 (25,0 %). Гирсутизм – у 8 (40,0 %). Поликистозная морфология по ультразвуковому исследованию (УЗИ): увеличение объема яичников ($14,7 \pm 1,5 \text{ см}^3$) – у 7 (35,0 %) женщин, наличие более 12 фолликулов диаметром 2-10 мм – у 7 (35,0 %) пациенток. В группе сравнения овуляторная дисфункция не встречалась.

Основной причиной обращения пациенток с СПКЯ было бесплодие (первичное – у 14, втор-

личное – у 16). Продолжительность бесплодия в среднем составила $4 \pm 0,5$ года.

Метаболический синдром диагностирован у 22 (73,33%) из 30 женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ, в то время как без синдрома – у 8 женщин (26,67%), $p=0.0001$, (рисунок 1).

У 21 (70,00 %) женщины раннего репродуктивного возраста с СПКЯ определялось ожирение по мужскому типу. Отношение ОТ/ОБ = $0,86 \pm 0,06$ см. У женщин без СПКЯ ожирение диагностировалось значительно реже, только у 7 женщин (23,33 %), отношение ОТ/ОБ = $0,85 \pm 0,32$ ($p=0,032$ и $p=0,049$, соответственно).

У 12 (40,00 %) женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ отмечалось повышение АД выше 140/90 мм рт.ст., при этом женщины за медицинской помощью не обращались, антигипертензивную терапию не получали. В группе сравнения повышение АД было лишь у 5 (16,67 %) женщин ($p=0,028$).

Определены различия всех биохимических показателей как критерии метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ.

У женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ уровень триглицеридов был в 3,43 раза выше, чем у женщин без СПКЯ ($U=0,001$, $p=0,0001$) (рисунок 2).

У женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ уровень ЛПВП был в 2,96 раз ниже, чем у женщин без СПКЯ ($U=900,000$, $p=0,0001$) (рисунок 3).

У женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ уровень глюкозы плазмы натощак был в 1,2 раза выше, чем у женщин без СПКЯ ($U=0,000$, $p=0,0001$) (рисунок 4).

С учетом всех факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: ожирение, курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, семейный анамнез, женщины раннего репродуктивного возраста с СПКЯ отнесены нами к умеренной группе риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Женщины раннего репродуктивного возраста без СПКЯ такого риска не имели.

Обсуждение

СПКЯ является многофакторной эндокринной патологией, включающей как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и внеэропродуктивные расстройства [10].

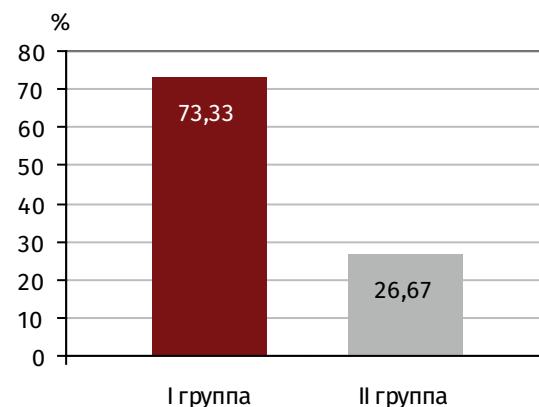


Рисунок 1.

Наличие метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста в I группе (с СПКЯ) и II группе (без СПКЯ)

Figure 1.

Prevalence of metabolic syndrome in women of early reproductive age with and without polycystic ovary syndrome

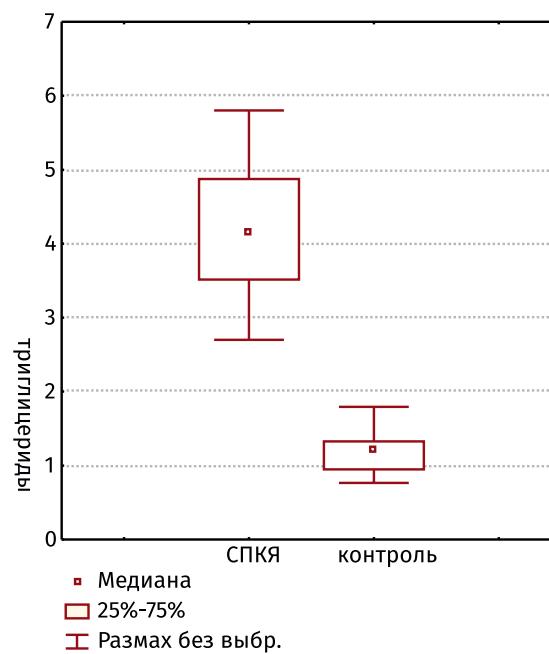


Рисунок 2.

Уровень триглицеридов в крови у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

Figure 1.

Level of triglycerides in women of early reproductive age with and without polycystic ovary syndrome

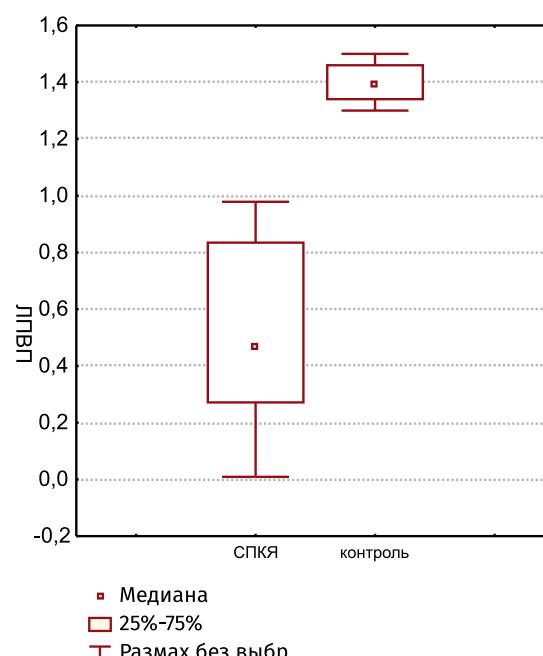


Рисунок 3.

Уровень ЛПВП в крови у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

Figure 3.

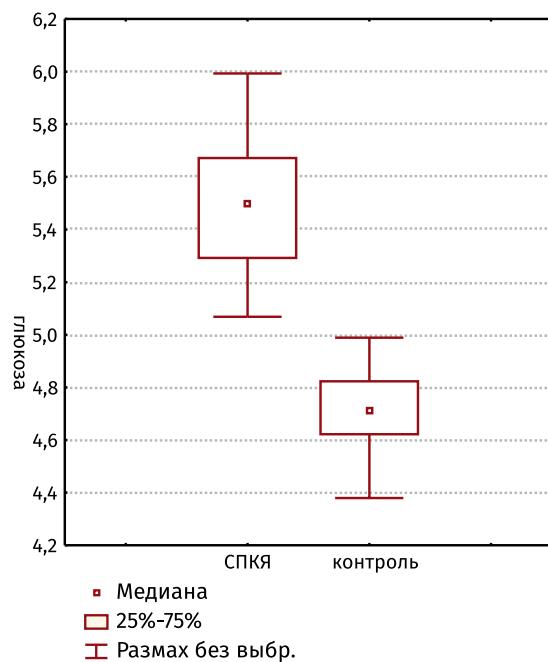
Level of high-density lipoprotein cholesterol in women of early reproductive age with and without polycystic ovary syndrome

Рисунок 4.

Уровень глюкозы плазмы натощак у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ

Figure 4.

Level of fasting plasma glucose in women of early reproductive age with and without polycystic ovary syndrome



СПКЯ и метаболический синдром взаимосвязаны, так как в их этиопатогенезе лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Наличие ожирения ухудшает метаболизм и репродуктивные возможности при СПКЯ [11-13]. Висцеральная жировая ткань рассматривается как эндокринный орган [14]. Наиболее распространенным метаболическим нарушением при СПКЯ является дислипидемия, которая представлена гипертриглицеридемией, повышением уровня глюкозы, а также низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [3]. Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ развиваются, как правило, с возрастом и появляются после сорока лет [3]. Однако метаболический синдром может быть обнаружен на более ранних стадиях СПКЯ, а иногда и предшествовать ему [15, 16]. Для контроля ме-

таболических повреждений при СПКЯ нужно расширять стратегии диагностики. Это поможет предупредить и отсрочить отдаленные осложнения.

Нами определены особенности развития метаболического синдрома у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ в сравнении с женщинами без СПКЯ. Метаболический синдром диагностирован у 22 (73,33 %) женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников, в то время как у женщин без синдрома – у 8 (26,67 %, $p=0,0001$). Все диагностические критерии метаболического синдрома, такие как ожирение ($p=0,005$), отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 ($p=0,049$), повышение АД выше 140/90 мм рт.ст. ($p=0,028$), высокий уровень триглицеридов ($p=0,0001$), глюкозы плазмы натощак ($p=0,0001$), низкий уровень липопротеидов высокой плотности ($p=0,0001$), у женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ встречалась значимо чаще, чем у женщин без синдрома.

Заключение

Таким образом, женщины раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников чаще имеют метаболический синдром в сравнении с женщинами без синдрома. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеет избыточная масса тела, нарушение углеводного и липидного обменов. Проведение более ранней диагностики метаболического синдрома и комплексной его коррекции у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников позволит снизить развитие его отдаленных последствий, и, в первую очередь, риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература / References:

- Nazarenko TA, Mishieva NG. Infertility and age: ways to solve the problem. 2nd ed. Moscow: Medpress-Inform Publishing House, 2014. 216 p. Russian (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. 216 с.).
- Homburg R. Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation : A Practical Guideline / Kogan Iyu [Ed]. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2017. 288 p. Russian (Хомбург Р. Стимуляция яичников: практическое руководство / под ред. И.Ю. Когана; пер. англ. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 288 с.).
- Manukhin IB, Tumilovich LG, Gevorkyan MA, Pal L [Ed]. Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. New York: Springer, 2014. 340 p.
- Adamyan L, Andreeva EN, Gasparyan SA, Gevorkyan MA, Grigoryan OR, Grinyaeva EN, et al. Polycystic Ovary Syndrome in Reproductive Age (Current Approaches to Diagnosis and Treatment): Clinical Guidelines (Treatment Protocol). Moscow, 2015. 22 p.

- Russian (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гриняева Е.Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2015. 22 с.).
6. Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. Gynecological Endocrinology. Moscow: MEDpress-Inform Publishing House, 2015. 512 p. Russian (Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. Москва: МЕДпресс-информ, 2015. 512 с.).
 7. Danielyan RM, Gzgzyan AM. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome using assisted reproductive technology. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66 (5): 37-45. Russian (Даниелян Р. М., Гзгзян А. М. Лечение бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников методами вспомогательных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 5. С. 37-45).
 8. von Wolff M, Stute P. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin / Andreeva EN [Ed]. Moscow: MEDpress-Inform Publishing House, 2013. P. 445-455. Russian (Вольф Михель фон, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / под ред. Е.Н. Андреевой; перевод с немец. Москва: МЕДпресс-информ, 2017. С. 445-455).
 9. Krasnopol'skaya KV, Nazarenko EA. Clinical Aspects of Infertility Treatment in Marriage. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2014. P. 186-248. Russian (Краснопольская К.В., Назаренко Е.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 186-248.).
 10. Zakharov IS, Bukreeva EL. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. Gynecology. 2018; 20 (1): 35-38. Russian (Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции // Гинекология. 2018. Т. 20, № 1. С. 35-38).
 11. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (12): 4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
 12. Nazarenko EA. Stimulation of Ovarian Function. Moscow: MEDpress-Inform Publishing House, 2013. P. 38-46. Russian (Назаренко Е.А. Стимуляция функции яичников. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. С. 38-46.).
 13. Panarina OV, Rashidova MA, Belenkaya LV, Trofimova TA, Sholokhov LF. Modern concepts of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review). Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2 (4): 9-14. Russian (Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленская Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2, № 4. С. 9-14).
 14. Gogoladze IN, Fedorova AI. Polycystic ovary syndrome in the practice of a teenage gynecologist: the possibility of prevention, the principles of therapy. Gynecology. 2017. 19 (2): 23-27. Russian (Гоголадзе И.Н., Федорова А.И. Синдром поликистозных яичников в практике подросткового гинеколога: возможности профилактики, принципы терапии // Гинекология. 2017. Т. 19, № 2. С. 23-27.).
 15. Azizova ME. Polycystic ovary syndrome - modern concepts. Kazan Medical Journal. 2015; 96 (1): 77-80. Russian (Азизова М.Э. Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 1. С. 77-80).
 16. Dubrovina SO. Polycystic ovarian syndrome: a modern overview. Gynecology. 2016; 18 (5): 14-17. Russian (Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор // Гинекология. 2016. Т. 18, № 5. С. 14-17.).

Сведения об авторах

Беглова Анжелика Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.
Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, оформление статьи.

Елгина Светлана Ивановна, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.
Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, консультативная помощь, оформление статьи.

Брюхина Елена Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИДПО, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия
Вклад в статью: консультативная помощь, оформление статьи.

Authors

Dr. Anzhelika Y. Beglova, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; recruited the patients; collected the data; wrote the manuscript.

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; recruited the patients; collected the data; wrote the manuscript.

Prof. Elena V. Bryukhina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

Contribution: analyzed the data; wrote the manuscript.

Dr. Elena V. Rudaeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Рудаева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Кемерово, Россия.

Вклад в статью: оформление статьи.

Корреспонденцию адресовать:

Беглова Анжелика Юрьевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: angelik-1986@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Anzhelika Y. Beglova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: angelik-1986@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Для цитирования:

Беглова А. Ю., Елгина С. И., Брюхина Е.В., Рудаева Е.В.
Особенности развития метаболического синдрома у
женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом
поликистозных яичников. Фундаментальная и клиническая
медицина. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-12-18>

For citation:

Anzhelika Y. Beglova, Svetlana I. Yelgina, Elena V. Bryukhina,
Elena V. Rudaeva. Features of metabolic syndrome in women
of early reproductive age with polycystic ovary syndrome.
Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-12-18>

Статья поступила: 11.05.2018

Принята в печать: 30.08.2018

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-19-24

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ФЕТИЩЕВА Л.Е.¹, МОЗЕС В.Г.², ЗАХАРОВ И.С.², ВОЛКОВ Р.В.³

¹ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND MEDICAL CONSEQUENCES OF ECTOPIC PREGNANCY IN KEMEROVO REGION

LARISA E. FETISCHEVA¹, VADIM G. MOZES², IGOR S. ZAKHAROV², REM V. VOLKOV³

¹Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

³Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091), Russian Federation

Резюме

Цель. Определить эпидемиологические особенности и медицинские последствия внemаточной беременности в Кемеровской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ информации, содержащейся в следующих источниках – отчеты: форма №14 раздел «Информация по внemаточной беременности по Кемеровской области» 2010-2017 гг.; форма №30, раздел «Экстренная хирургическая помощь - внemаточная беременность» 2007-2014, форма №13 «Информация по внemаточной беременности по Кемеровской области» 2016-2017 гг.; форма №47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» 2015-2017 гг. с последующим расчётом абсолютных и относительных (на 1000 закончивших беременность) показателей. Указанные формы и данные предоставлены Кемеровским областным медицинским информационно-аналитическим центром «КОМИАЦ». Расчет темпа прироста/убыли проводился с помощью метода наименьших квадратов.

Результаты. Заболеваемость внemаточной беременностью в Кемеровской области за

12-летний период характеризовалась неравномерной динамикой без статистически значимого роста или снижения. Наименьший показатель заболеваемости отмечался в 2015 году и составил 32,3 на 1000 закончивших беременность; наибольший показатель отмечался в 2011 году и составил 41 на 1000 закончивших беременность. Оперативное вмешательство большинству пациенток оказывалось в первые сутки после установки диагноза, однако за 12-летний период отмечался статистически значимый рост доли пациенток, прооперированных спустя 24 часа от начала заболевания: с 13,1% в 2006 до 24,4% в 2017 году, $p=0,001$.

Заключение. Несмотря на то, что заболеваемость внemаточной беременностью за 12-летний период оставалась примерно на одном уровне, проведенный анализ подтверждает потенциальную опасность этой патологии, которая сопровождается риском материнской смертности. Аудит оказания медицинской помощи больным с эктопической беременностью в Кемеровской области за 12-летний период показал двукратный рост доли пациенток, прооперированных спустя 24 часа от начала заболевания. Мониторинг

за этим показателем представляет практический интерес, так как позволит оценить эффективность внедрения Федерального протокола лечения внематочной беременности, принятого в

Российской Федерации в 2017 году.

Ключевые слова: внематочная беременность, материнская смертность, Кемеровская область.

English ►

Abstract

Aim. To determine epidemiological features and medical consequences of ectopic pregnancy in Kemerovo Region.

Materials and Methods. Having collected the relevant data from the statistical records in Kemerovo Region, we analyzed incidence of ectopic pregnancy in 2010-2017 and incidence of ectopic pregnancy-related emergency surgery in 2007-2014 with the subsequent statistical analysis.

Results. There was no clear trend to either growth or decline of ectopic pregnancy incidence in Kemerovo Region. The lowest incidence rate was registered in 2015 (32.3 per 1,000 completed pregnancies) while the highest rate was registered in

2011 (41.0 per 1,000 completed pregnancies). The majority of the patients received surgical treatment within the 24 hours after initial diagnosis, yet the proportion of patients who underwent surgery > 24 hours after the diagnosis significantly increased over the study period (13.1% in 2006 and 24.4% in 2017, $p = 0.001$).

Conclusions. Despite the incidence of ectopic pregnancy did not change, the proportion of patients with non-emergency surgery increased twofold. This can be applied in evaluating the efficacy of the Federal Protocol for the Treatment of Ectopic Pregnancy.

Keywords: ectopic pregnancy, maternal mortality, Kemerovo Region.

Введение

Актуальность проблемы внематочной беременности обусловлена несколькими факторами: распространностью, высокой частотой репродуктивных потерь и риском материнской смерти при этой патологии [1].

Большинство исследователей подчеркивают, что в последнее десятилетие наблюдается изменение эпидемиологии данного осложнения беременности, распространность которого в некоторых странах выросла за десять лет более, чем в четыре раза [2]. Причем эта тенденция наблюдается не только в развивающихся, но и в развитых странах, у которых нет проблем с финансированием и кадровым обеспечением здравоохранения [3]. Этот феномен объясняется неуклонным ростом факторов, способствующих риску внематочной беременности: увеличением числа абортов и частоты воспалительных заболеваний внутренних половых органов, широким применением внутриматочной контрацепции; внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, включая реконструктивные и органосохраняющие оперативные вмешательства на органах брюшной полости и маточных трубах [4].

Анализ уровня, структуры и динамики заболеваемости и мониторинг медицинских последствий при внематочной беременности являются важным аспектом профилактики заболевания, так как позволяют выявить «слабые

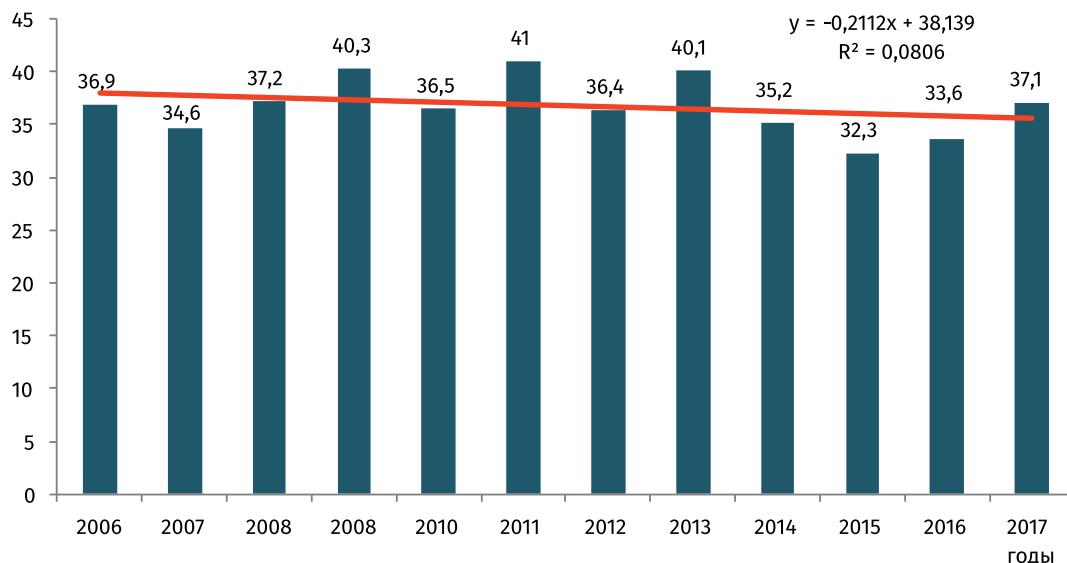
места» в организации помощи таким пациенткам и, в перспективе, ее улучшить.

Цель исследования

Определить эпидемиологические особенности и медицинские последствия внематочной беременности в Кемеровской области.

Материалы и методы

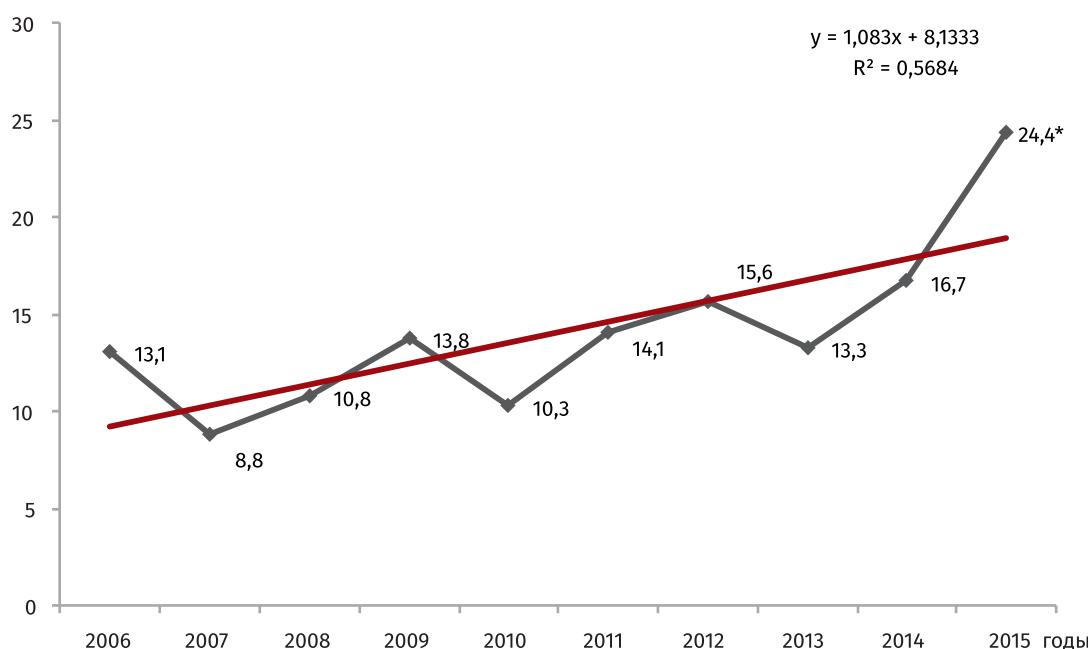
Для достижения поставленной цели проведен ретроспективный эпидемиологический анализ информации, содержащейся в следующих источниках – отчеты: форма №14 раздел «Информация по внематочной беременности по Кемеровской области» 2010-2017 гг.; форма №30 раздел «Экстренная хирургическая помощь - внебеременная беременность» 2007-2014 гг.; форма №13 «Информация по внебеременной беременности по Кемеровской области» 2016-2017 гг.; форма №47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» 2015-2017 гг. с последующим расчётом абсолютных и относительных (на 1000 закончивших беременность) показателей. Указанные формы и данные предоставлены Кемеровским областным медицинским информационно-аналитическим центром «КОМИАЦ». Описание количественных признаков представлено средней величиной (M) и сигмальным отклонением (δ). Расчет темпа прироста/убыли проводился с помощью метода наименьших квадра-

**Рисунок 1.**

Заболеваемость внебеременностью в Кемеровской области в период 2006–2017 гг. (на 1000 закончивших беременность; красным цветом обозначена линия тренда)

Figure 1.

The incidence of ectopic pregnancy in Kemerovo region during 2006–2017 (per 1000 completed pregnancies)

**Рисунок 2.**

Доля пациенток с внебеременностью, прооперированных спустя 24 часа от начала заболевания в период 2006–2015 гг. (красным цветом обозначена линия тренда)

Figure 2.

The proportion of patients with ectopic pregnancy who underwent surgery > 24 hours after the diagnosis during 2006–2015

тов. Проверка статистической значимости различий между относительными частотами двух или большего числа событий осуществлялась при помощи критерия Пирсона χ^2 .

Результаты

Ретроспективный эпидемиологический анализ показал, что среднегодовое количество госпитализаций по поводу внебеременности в Кемеровской области за 12 лет в абсолютных цифрах составило $1278 \pm 119,5$ человек в год.

Заболеваемость внебеременностью в Кемеровской области за 12 лет составила 36,5 на 1000 закончивших беременность (рисунок 1).

Статистически значимого роста или снижения заболеваемости внебеременностью за

12-летний период не выявлено. Наименьший показатель заболеваемости отмечался в 2015 году и составил 32,3 на 1000 закончивших беременность; наибольший показатель – в 2011 году: 41 на 1000 закончивших беременность.

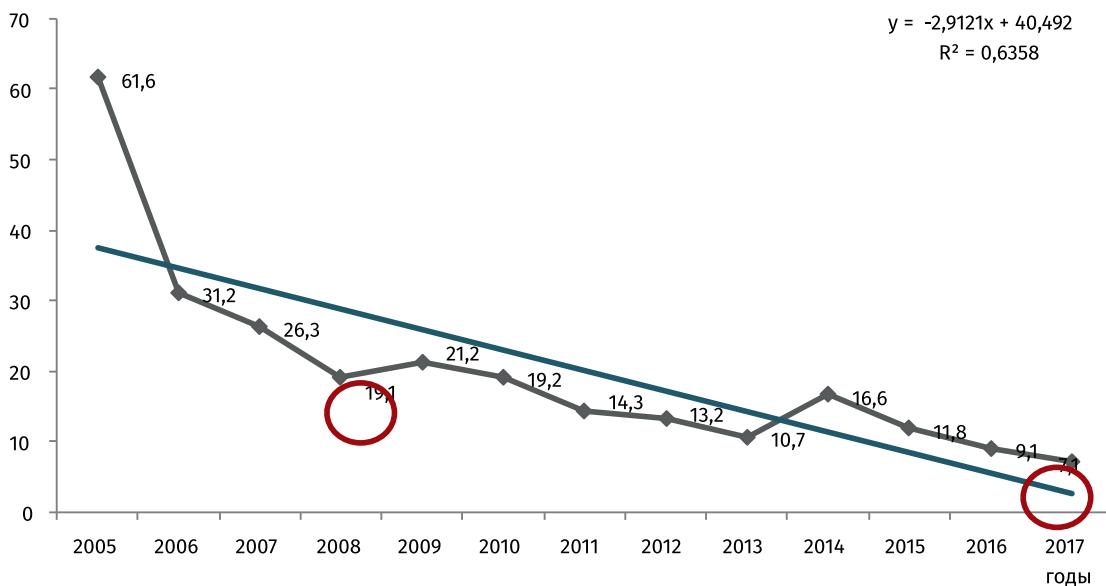
Всем пациенткам с внебеременностью оказывалась медицинская помощь. Оперативное вмешательство большинству пациенток выполнялось в первые сутки после установления диагноза, однако в период с 2006 по 2015 гг. отмечался статистически значимый рост доли пациенток, прооперированных спустя 24 часа от начала заболевания, – с 13,1% до 24,4%, $p=0,001$ (рисунок 2). Средняя доля женщин, прооперированных спустя 24 часа от начала заболевания, за период с 2006 по 2015 гг. составила $14,1 \pm 4,3\%$.

Рисунок 3.

Показатель материнской смертности в Кемеровской области в период 2006-2017 г.г. на 100000 живорожденных (красным кружком указаны случаи материнской смертности от внеплодной беременности; голубым цветом обозначена линия тренда)

Figure 3.

The maternal mortality rate in Kemerovo region during 2006-2017 (per 100,000 live births; the circle indicates maternal mortality from ectopic pregnancy)



За 12-летний период в Кемеровской области отмечалось статистически значимое снижение материнской смертности с 61,6 до 7,1 на 100000 живорожденных, $p=0,001$. Материнская смертность от внеплодной беременности в Кемеровской области зарегистрирована в 2009 году – 1 случай (12,5% от всех случаев материнской смертности) и в 2017 году – 1 случай (50% от всех случаев материнской смертности) (рисунок 3).

Обсуждение

Анализ уровней, динамики и структуры заболеваемости, мониторинг медицинских последствий при внеплодной беременности в Кемеровской области представляет не только теоретический, но и практический интерес. Кемеровская область является крупным территориально-производственным комплексом Российской Федерации и характеризуется средней площадью территории (95,7 тыс. кв. м) и плотностью населения (28,7 человека на 1 кв. км) [5]. Отличительной особенностью Кемеровской области, влияющей на оказание медицинской помощи населению, является большое количество в ее составе муниципальных образований, число которых достигает 223.

Заболеваемость внеплодной беременностью в Кемеровской области в целом соответствует российским показателям [6,7,8]. Для сравнения, в соседней Новосибирской области средняя заболеваемость внеплодной беременностью за 2006-2017 гг. составляет 30,3 случая на 1000 закончивших беременность.

Несмотря на то, что в некоторых регионах Российской Федерации отмечается существен-

ный рост данного показателя, в Кемеровской области не выявлено значимой положительной или отрицательной динамики заболеваемости внеплодной беременностью, которая в течение 12-летнего периода колебалась в диапазоне 32,3-41 на 1000 закончивших беременность (в Новосибирской области 24-35,8).

Тем не менее, несмотря на отсутствие динамики заболеваемости, проведенный анализ подтверждает факт, что внеплодная беременность является потенциально опасным заболеванием, сопровождающимся риском материнской смертности. В структуре материнской смертности внеплодная беременность занимает второе место в мире, третье-четвертое – в развитых странах мира и пятое – в Российской Федерации. В Кемеровской области за 12-летний период зарегистрировано два случая материнской смертности от внеплодной беременности: 1 случай в 2009 году, что составило 12,5% от всех случаев материнской смертности в этот период времени; один случай – в 2017 году (50% от всех случаев материнской смертности в этот период времени).

Аудит оказания медицинской помощи больным с внеплодной беременностью в Кемеровской области за 12-летний период выявил двукратный рост доли пациенток, прооперированных спустя 24 часа от начала заболевания. Мониторинг этого показателя представляет практический интерес, так как позволит оценить эффективность внедрения Федерального протокола лечения внеплодной беременности, принятого в Российской Федерации в 2017 году [9].

Заключение

Заболеваемость внематочной беременностью в Кемеровской области за 12-летний период характеризовалась неравномерной динамикой без

статистически значимого роста или снижения. За 12-летний период в Кемеровской области зарегистрировано два случая материнской смертности от внематочной беременности.

Литература / References:

- Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2013; 68 (8): 571-581. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdbeb.
- Diagnosis and management of ectopic pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG.* 2016; 123(13):e15-e55. doi: 10.1111/1471-0528.14189.
- ACOG Practice Bulletin No. 191 Summary: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 131 (2): 409-411. doi: 10.1097/AOG.0000000000002499.
- Price MJ, Ades AE, Welton NJ, Simms I, Macleod J, Horner PJ. Proportion of Pelvic Inflammatory Disease Cases Caused by Chlamydia Trachomatis: Consistent Picture From Different Methods. *J Infect Dis.* 2016; 214 (4): 617-624. doi: 10.1093/infdis/jiw178/
- Kuzbass in numbers. 2017. Statistical Handbook. Kemerovo: 2017, 40 p. Russian (Кузбасс в цифрах.2017. Статистический справочник / Кемерово, 2017. – 40 с).
- Main Indicators of the Obstetric-Gynecological Service in Russian Federation in 2015: a Handbook of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: 2016, 33 p. Russian (Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году: справочник Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2016. 33 с).
- Healthcare in Russia. 2017. Moscow: Rosstat, 2017, 170 p. Russian (Здравоохранение в России. 2017. Москва: Росстат, 2017. 170 с.).
- Fetischeva LE, Zakharov IS, Ushakova GA, Moses VG, Demyanova TN, Vasyutinskaya YuV, et al. Interstitial pregnancy – difficult diagnosis (case study). Mother and Newborn in Kuzbass. 2017; (2): 55-58. Russian (Фетищева Л.Е., Захаров И.С., Ушакова Г.А., Мозес В.Г., Демьянова Т.Н., Васютинская Ю.В. Интерстициальная беременность – трудности диагностики // Мать и дитя в Кузбассе. 2017. №2. C. 55-58).
- Ectopic Pregnancy. Clinical Guidelines (Treatment Protocol): The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 15-4 / 10 / 2-729 of 06.02.2017. Moscow: 2017, 35 p. Russian (Внематочная (эктопическая) беременность. Клинические рекомендации (протокол лечения): приказ МЗ РФ 15-4/10/2-729 от 06.02.2017. М.: 2017. – 35 с).

Сведения об авторах

Фетищева Лариса Егоровна, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция исследования, сбор данных, интерпретация результатов.

Мозес Вадим Гельевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ данных, написание статьи.

Захаров Игорь Сергеевич, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ данных.

Волков Рэм Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия.

Вклад в статью: анализ данных, научное консультирование.

Корреспонденцию адресовать:

Мозес Вадим Гельевич,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Authors

Dr. Larisa E. Fetischeva, MD, Obstetrician-Gynecologist, Podgorbunsky Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data.

Prof. Vadim G. Mozes, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: analyzed the data; wrote the manuscript.

Prof. Igor S. Zakharov, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: analyzed the data.

Dr. Rem V. Volkov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Contribution: analyzed the data.

Corresponding author:

Prof. Vadim G. Mozes,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Выражение признательности. Авторы выражают глубокую благодарность своему учителю, доктору медицинских наук, профессору Ушаковой Галине Александровне, которая стояла у истоков научной гипотезы этого исследования и осуществляла научное руководство на большем этапе его проведения.

Для цитирования:

Фетищева Л.Е., Мозес В.Г., Захаров И.С., Волков Р.В.
Эпидемиологические особенности и медицинские последствия
внегаточной беременности в Кемеровской области.
Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-19-24>

Acknowledgements. The authors express their deep gratitude to their supervisor, MD, PhD, Professor Galina A. Ushakova, who conceived and designed this study.

For citation:

Larisa E. Fetischeva, Vadim G. Mozes, Igor S. Zakharov, Rem V. Volkov. Epidemiological features and medical consequences of ectopic pregnancy in Kemerovo region. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-19-24>

Статья поступила: 02.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ДАНИЛОВА Л.Н.¹, ЧЕРВОВ В.О.², АРТЫМУК Н.В.², ГОРДЕЕВА Л.А.³

¹ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

³ФИЦ УУХ СО РАН «Институт экологии человека», Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

POLYMORPHISMS OF THE CYP1A1, CYP1A2, CYP19, AND SULT1A1 GENES ARE NOT ASSOCIATED WITH INFERTILITY IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

LARISA N. DANILOVA¹, VITALIY O. CHERVOV², NATALIA V. ARTYMU², LYUDMILA A. GORDEEVA³

¹Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

³Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Prospekt, Kemerovo, 650065), Russian Federation

Резюме

Цель. Установить частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом в сравнении с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы. В исследование включено 200 женщин. I группу составили 100 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, II группу – 100 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Всем пациенткам произведено генотипирование ДНК из букального эпителия методом полиморфизм

длин рестрикционных фрагментов ПДРФ – анализа.

Результаты. Не выявлено достоверных отличий между частотами изученных полиморфизмов в двух исследуемых группах.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов риска, связанных с эндометриозом у инфертильных женщин, для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки современных методов прогнозирования и лечения.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, полиморфизм, CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1.

Abstract

Aim. To estimate whether CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 gene polymorphisms are associated with genital endometriosis in infertile women.

Materials and Methods. We evaluated allele frequencies of aforementioned gene polymorphisms in 100 consecutive women with genital endometriosis-associated infertility

and 100 women with tubal infertility utilizing polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism.

Results. We did not find any statistically significant associations between the polymorphisms within the CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 genes and genital endometriosis in infertile patients.

◀ English

Conclusions. Further studies are needed to explore the genetic risk factors associated with endometriosis-associated infertility.

Keywords: endometriosis, infertility, gene polymorphisms, CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A.

Введение

Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии [1].

Эндометриоз – комплексное, гормонозависимое заболевание, которое проявляется наличием эндометриальных желез и стромы вне полости матки и проявляется в виде перитонеальных или висцеральных поражений, спаек, эндометриодных кист яичников или любой комбинации из вышеуказанного, что, в свою очередь, приводит к различным клиническим проявлениям, таким как дисменорея, хроническая тазовая боль, дисpareуния и бесплодие [2].

Эндометриозом страдают от 10 до 15 % женщин репродуктивного возраста и до 50% инфертильных женщин [3].

Доказана связь эндометриоза с бесплодием, однако механизмы, посредством которых эндометриоз влияет на репродуктивную функцию, остаются спорным вопросом [4]. Предполагается, что эндометриоз приводит к снижению восприимчивости эндометрия, нарушению фолликулогенеза и изменению фолликулярного микроокружения. Эти факторы способствуют плохому качеству эмбрионов, дефекту овуляции и имплантации [5].

Восприимчивость к эндометриозу зависит от сложного взаимодействия генетических, иммунологических и гормональных факторов, однако точная этиология и патогенез заболевания остаются неясными [6]. Генетическая теория развития эндометриоза является одной из наиболее распространенных, современных и активно изучаемых теорий развития заболевания [1].

Считается, что ряд полиморфизмов и мутаций, связанных с ферментным комплексом цитохрома P450 (CYP), играет существенную роль в патогенезе эндометриоза [7].

Ароматаза – ключевой фермент, ответственный за биосинтез эстрогена. Ароматаза и ее продукт, внутрифолликулярный эстроген, играют ключевую роль в функционировании яичников, фолликулогенезе, росте и регуляции фолликулярного развития. Эстроген в основном опосредует его физиологические эффекты на регуляцию генов в клетках яичников путем ак-

тивации рецептора эстрогена β ($ER\beta$). $ER\beta$ может действовать как при повышении, так и при подавлении экспрессии гена посредством распознавания и связывания с элементом эстрогенного ответа на промоторах гена-мишени. Эстроген является одним из основных индукторов экспрессии гена ароматазы в клетках гранулезы, что обеспечивает положительную обратную связь во время фолликулогенеза для стимуляции стероидогенеза [8].

Поскольку генетические факторы играют важную роль в патогенезе эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с ним, выявление генетических факторов необходимо для раннего прогнозирования и начала своевременного лечения заболевания.

Цель исследования

Установить частоты аллелей вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом в сравнении с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием.

Материалы и методы

В исследование включено 200 пациенток с бесплодием. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», г. Кемерово. Дизайн исследования: ретроспективное случай-контроль.

I (основную) группу составили 100 женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Диагноз наружного генитального эндометриоза (НГЭ) у всех женщин I группы был установлен во время проведения лапароскопии и подтвержден результатами гистологического исследования. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (18-45 лет), отсутствие беременности при условии регулярной половой жизни (2-3 раза в неделю) без применения методов контрацепции в течение года, гистологически подтвержденный наружный генитальный эндометриоз, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, нарушение овуляции,

иммунологический и трубно-перитонеальный фактор.

II группу (группа сравнения) составили 100 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, у которых по данным лапароскопии очаги НГЭ обнаружены не были. Критерии включения во II группу: репродуктивный возраст (18–45 лет), отсутствие беременности при условии регулярной половой жизни (2–3 раза в неделю) без применения методов контрацепции в течение года, тазово-перитонеальные спайки, положительный хромотест, желание участвовать в исследовании. Критерии исключения: мужской фактор бесплодия, нарушение овуляции, иммунологический фактор, эндометриоз.

Средний возраст пациенток I группы составил $31,1 \pm 4,4$ года, пациенток группы сравнения — $29,2 \pm 5,2$ ($p=0,003$). Жалобы на бесплодие предъявляли все женщины в обеих группах. Жалобы на тазовую боль предъявляли 41,3% [33,8 – 49,3] женщин I группы и 2,7% [1,0 – 6,7] женщин II группы ($p=0,0001$). В I группе жалобы на дисменорею предъявляли 29,3% [22,6 – 37,1] пациенток, во II – 2,0% [0,7 – 5,7] ($p=0,0001$). Диспареунию отмечали 31,3% [24,5 – 39,1] женщин I группы и 2,0% [0,7 – 5,7] – II группы ($p=0,0001$).

У пациенток I группы стадирование эндометриоза проводилось согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS) 1986 г. I стадия эндометриоза диагностирована у 42,0% женщин, II стадия – у 15,3%, III стадия – у 30,0%, IV стадия – у 12,7%.

Для анализа аллельных вариантов генов ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов: *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* (I фаза) и *SULT1A1* (II фаза), произведен забор букального эпителия у пациенток обеих групп. Геномную ДНК из букального эпителия выделяли методом высокосолового осаждения белков. Амплификацию специфических участков исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием конкурирующих TaqMan зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование проводили методом ПДРФ (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) – анализа. Использованы коммерческие тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск). Исследовались следующие замены в генах-мишениях: для *CYP1A1* нуклеотидная замена *T264C* в 3'-фланкирующем районе,

приводящая к возникновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции *Msp1*; для *CYP1A2* нуклеотидная замена *C→A* в 734 положении от старта транскрипции, приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции *Apal*; для *CYP19* нуклеотидная замена *C→T* в нетранслируемом районе 10-го экзона; нуклеотидная замена *G638A* (замена в белке Arg 213 на His), приводящая к исчезновению сайта узнавания эндонуклеазой рестрикции *HhaI*. Выделение РНК выполнялось гуанидин-фенольным методом (*hSULT1E1* и *hSTS*).

Основным параметром, который учитывался для каждой реакции, являлось соотношение значений флюoresценции (relative fluorescence unit, RFU). Критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группах, строившиеся на основе показателей интенсивности флюoresценции (в относительных единицах флюoresценции - RFU).

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли %). Для групп, представленных параметрическими величинами, применялся t-тест Стьюдента. Для сравнения дихотомических и категорийных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Для оценки ассоциации вариантов аллелей изучаемых генов и риска возникновения эндометриоза применяли величину отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

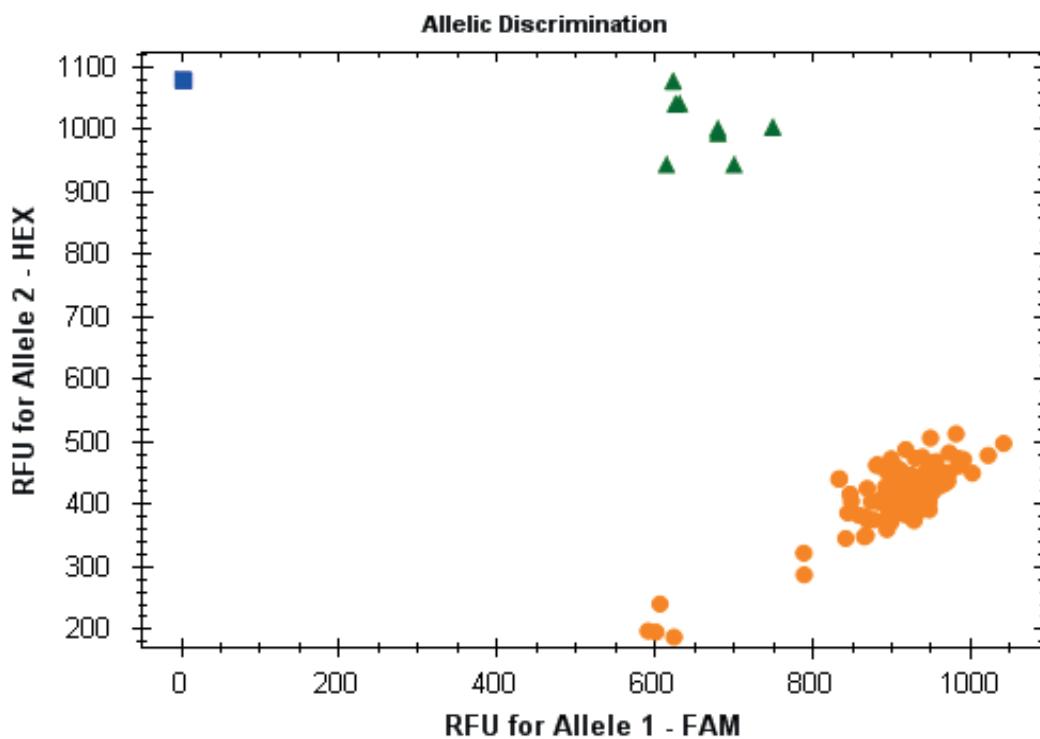
На рисунках 1–4 представлена кластеризация генотипов изучаемых ферментов метаболизма эстрогенов.

Исследуемые группы не имели статистически значимых различий в вариантах аллелей генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19* и *SULT1A*.

Белки цитохрома *P450* представляют собой монооксигеназы, которые катализируют многие реакции, связанные с метаболизмом лекарственных средств, синтезом холестерина, стероидов и других липидов. Фермент, кодируемый этим геном, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и метаболизирует про-карциногены, такие как полициклические ароматические углеводороды и 17-бета-эстрадиол. Среди цитохромов *P450* в конверсию эстрогенов вовлечены три изоформы — *CYP1A1*,

Рисунок 1.
Кластеризация генотипов CYP1A1
(rs4646903, Mspl,
T3801C)

Figure 1.
Clustering of CYP1A1
genotypes (rs4646903,
Mspl, T3801C)

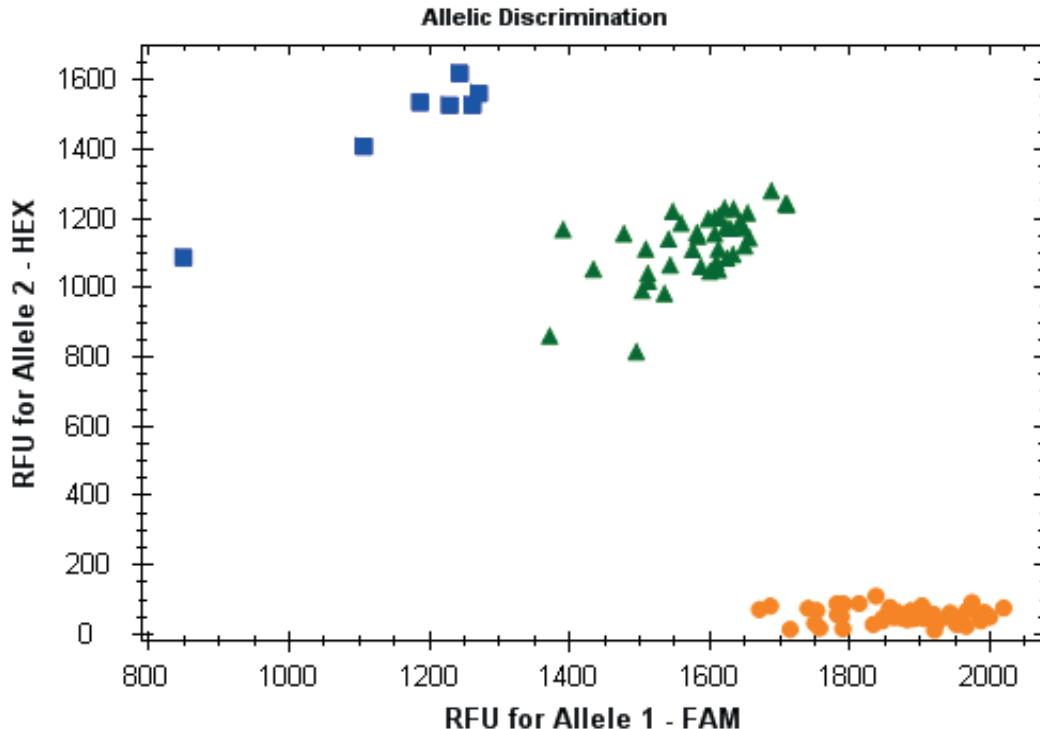


Генотипы T/T, T/C и C/C обозначены оранжевым, зеленым и синим цветом соответственно

T/T, T/C, and C/C genotypes are marked as orange, green, and blue color, respectively

Рисунок 2.
Кластеризация генотипов CYP1A2
(rs762551,-163C>A,
CYP1A2*1F)

Figure 2.
Clustering of CYP1A2
genotypes (rs762551,-
163C>A, CYP1A2*1F)



Генотипы A/A, A/C и C/C обозначены оранжевым, зеленым и синим цветом соответственно

A/A, A/C, and C/C genotypes are marked as orange, green, and blue color, respectively

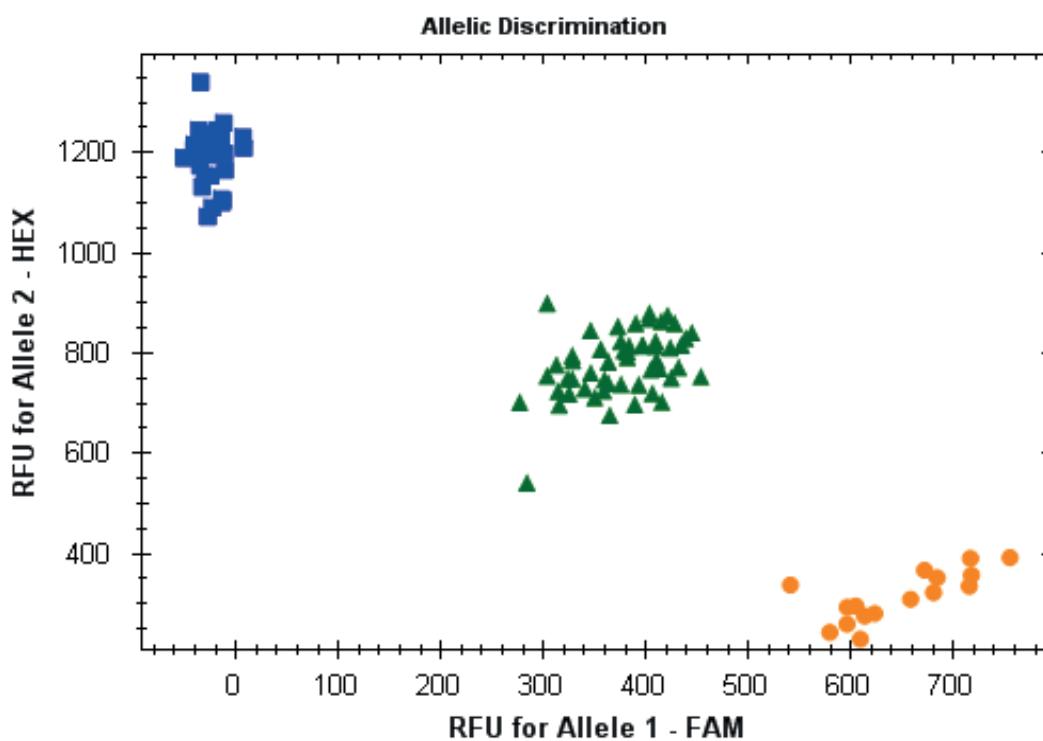


Рисунок 3.
Кластеризация ге-
нотипов CYP19A1
(rs2470152, c.-39+15658
C>T)

Figure 3.
Clustering of CYP19A1
genotypes (rs2470152,
c.-39+15658 C>T)

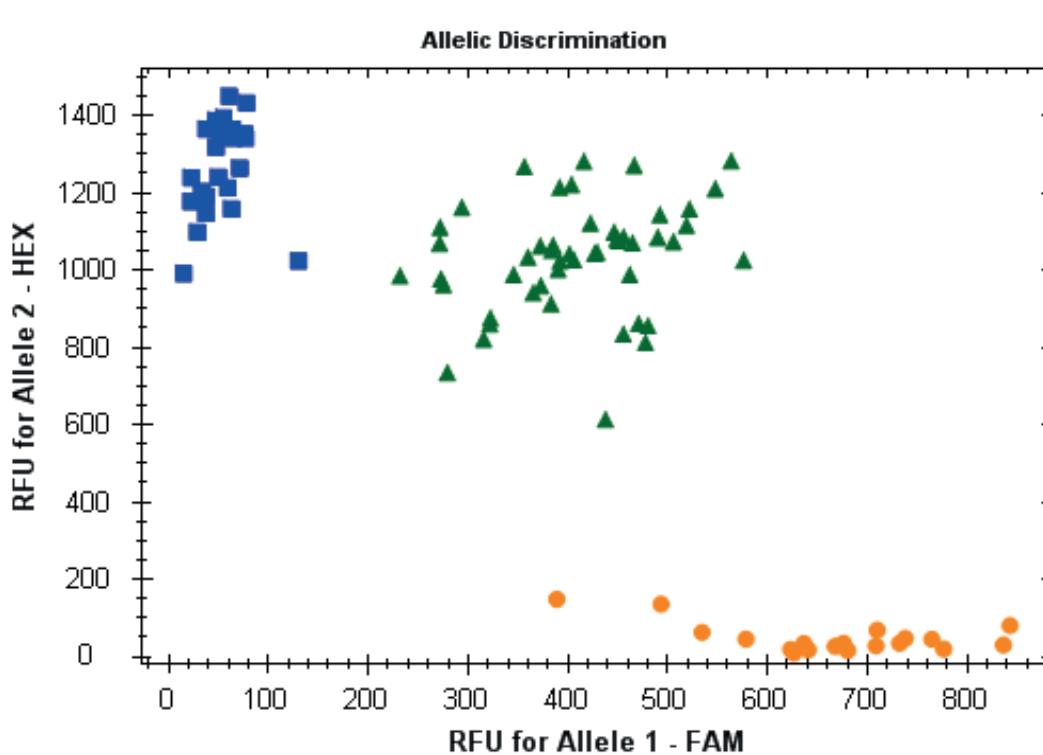


Рисунок 4.
Кластеризация ге-
нотипов SULT1A1
(rs9282861, c.638G>A,
p.Arg219His)

Figure 4.
Clustering of SULT1A1
genotypes (rs9282861,
c.638G>A, p.Arg219His)

Таблица 1.
Частоты аллельных вариантов генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1.

Table 1.
Allelic frequencies of the polymorphisms within the CYP1A1, CYP1A2, CYP19, and SULT1A1 genes.

Генотип <i>Genotype</i>	I группа, % <i>Infertile patients with genital endometriosis</i>	II группа, % <i>Patients with tubal infertility</i>	P <i>P value</i>	OШ (95% ДИ) <i>OR (95% CI)</i>
<i>CYP1A1 (rs4646903)</i>				
T/T	91	90	-	Референтный генотип <i>Reference genotype</i>
T/C	8	10	0,637	0,79 [0,30 – 2,10]
C/C	1	0	-	-
Всего <i>Total</i>	100	100		
<i>CYP1A2 (rs762551)</i>				
A/A	47	51	-	Референтный генотип <i>Reference genotype</i>
A/C	38	41	0,985	1,00 [0,56 – 1,82]
C/C	15	8	0,141	2,03 [0,79 – 5,23]
Всего <i>Total</i>	100	100		
<i>CYP19 (rs2470152)</i>				
C/C	28	41	-	Референтный генотип <i>Reference genotype</i>
C/T	54	45	0,076	1,76 [0,94 – 3,27]
T/T	18	14	0,143	1,88 [0,81 – 4,39]
Всего <i>Total</i>	100	100		
<i>SULT1A1 (rs9282861)</i>				
G/G	39	30	-	Референтный генотип <i>Reference genotype</i>
A/G	47	50	0,306	0,72 [0,39 – 1,35]
A/A	14	20	0,145	0,54 [0,23 – 1,24]
Всего <i>Total</i>	100	100		

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

OR is for odds ratio, CI is for confidence interval

CYP1A2 и CYP1B1. CYP1A1 и CYP1A2 катализируют образование 2-гидроксиэстрона — метаболита, обладающего слабым эстрогеновым действием и не оказывающего пролиферативного эффекта [9].

MspI-полиморфизм гена CYP1A1 представляет собой однонуклеотидную замену (SNP) T264C, результатом чего является значительное увеличение активности фермента [10].

CYP1A2 составляет примерно 13% от общего содержания цитохромов P450 в печени человека и окисляет эстрадиол (E2) и/или эстрон (E1) до их 2-гидроксиметаболитов. Цитохром P450 1A2 определят в основном 2-эстрогенгидроксилазную активность. При возникновении мутации C → A в 734 положении от старта транскрипции наблюдается увеличение активности фермента и соответствующего белка, что может приводить к увеличению фонового уровня эстрогенов вследствие медленной скорости их окисления до неактивных продуктов метаболизма и вызывать состояние гиперэстрогении [11].

Хвостовой Е.П. и соавт. (2008) проведен сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов (CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1) у жен-

щин с заболеваниями репродуктивной сферы и щитовидной железы. Выявлено, что лица с диким аллелем G и генотипом G/G гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития саркомы матки и патологии щитовидной железы. Показано, что женщины, имеющие мутантный аллель C и генотипы C/T, C/C гена CYP1A1, дикий аллель C и генотип C/C гена CYP1A2, мутантный аллель A и генотипы A/G, A/A гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития рака молочной железы. Пациентки с аллелем C гена CYP1A2 и/или G аллелем гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития рака эндометрия и миомы тела матки. Таким образом, выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов CYP1A1, CYP1A2 и SULT1A1 с разными гормонозависимыми заболеваниями женской репродуктивной системы, что может быть актуальным и для эндометриоза [12].

Однако в популяционном исследовании, проведенном Huber A. et al. (2005), не было выявлено ассоциации полиморфизма этих генов с эндометриозом [13].

Другое исследование, проведенное в Греции, показало, что мутация MspI (6235T/C) в CYP1A1 может влиять на развитие эндометриоза при ассоциации с GSTM1 0/0-делецией [14].

Исследование женщин, больных миомой, саркомой тела матки и раком эндометрия, проведенное Гуляевой Л.Ф. (2010), показало, что мутация в гене *CYP1A1*, приводящая к замене *Ile>Val* и вызывающая увеличение активности фермента, не является фактором риска для всех указанных выше заболеваний [15].

В другом исследовании El-Shennawy GA et al. (2011), наоборот, обнаружили, что гетерозиготный генотип *Ile462Val* гена *CYP1A1* ассоциирован с риском развития миомы матки в популяции египетских женщин [16].

В исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2012) было установлено, что у пациенток с гистологически верифицированным adenомиозом, относительно женщин без пролиферативных заболеваний матки, наблюдается повышение частоты встречаемости аллеля *C*, генотипов *T/C* и *C/C* гена *CYP1A1*, аллеля *A* и генотипов *C/A* и *A/A* гена *CYP1A2* и аллеля *T* и генотипов *C/T* и *C/C* гена *CYP19* и, напротив, снижение частоты встречаемости мутантного аллеля и гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипа гена *CYP1A2* [17].

Возможен и метаболизм эстрогенов непосредственно в эндометрии под воздействием ферментов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1* [18]. Конститутивная экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* в эндометрии была описана в исследовании Hevir N et al. (2013) [19].

Результаты работы Piccinato CA et al. (2016) указывают на то, что существует сайт-зависимая регуляция *CYP1A1* и *CYP1B1* при эндометриозе, как показано на дополненной экспрессии обоих ферментов в поверхностных поражениях по сравнению с эуторическим эндометрием и глубоких инфильтратах [20].

Кроме того, более высокая экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* проявляется в исследовании *in vitro* и подтверждает результаты, наблюдаемые в образцах биопсии. Эти результаты частично согласуются с предыдущими исследованиями, в которых *CYP1A1* был увеличен в овариальных образцах эндометриоза. Повышенная экспрессия *CYP1A1* и *CYP1B1* в поверхностных образцах может быть ответом на большую локальную концентрацию эстрadiола, обычно связанную с эндометриозом. Однако измененная экспрессия и активность окисляющих ферментов *CYP* могут приводить, в свою очередь, к чрезмерному образованию ОН-эстрогенов и активных форм кислорода и, сле-

довательно, стимулировать пролиферацию эндометриоидных клеток, которая возникает с прогрессированием заболевания [19].

Представитель другого надсемейства цитохромов *P450 – CYP19*, катализирует последние стадии биосинтеза эстрогенов из андрогенов, в частности, превращает андростендион в эстрон, тестостерон – в эстрадиол. Ароматазу можно найти во многих тканях и органах, включая яичники, головной мозг, жировую ткань, плаценту, кровеносные сосуды, кожу и кости [10].

Согласно существующим представлениям, наиболее вероятным первичным биохимическим звеном в патогенезе эндометриоза является локальная повышенная продукция клетками эндометрия фермента ароматазы (цитохрома *CYP19*), которая стимулирует превращение С-19 стероидов в эстрогены. Последние через систему циклооксигеназы 2 индуцируют продукцию простагландинов, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию высокой активности ароматазы. Так возникает порочный круг биохимических реакций, способствующий трансформации клеток эндометрия в эндометриоидные клетки. По-видимому, такая трансформация происходит только в отдельных клетках и может быть значительно растянута по времени [21].

Несколько факторов могут влиять на экспрессию ароматазы в кучевых клетках пациенток с эндометриозом, которые имеют более низкое включение *ERβ* в промотор *PII*, который может уменьшать стимуляцию ароматазы, и поэтому экспрессия гена ароматазы не увеличивает продукцию эстрогена в ответ на воздействие фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Кроме того, более высокое метилирование ДНК и снижение ацетилирования гистонов в этой регуляторной области *CYP19* могут взаимодействовать для подавления гена у пациенток с эндометриозом, способствовать дефициту эстрогенов в яичниках. Эти условия могут снизить зрелость ооцитов и качество эмбрионов и приводить к развитию инфертности у женщин с эндометриозом [4].

Для гена *CYP19* известен полиморфизм, представляющий собой нуклеотидную замену *C – T* в 264 кодоне. Эта мутация влияет на стабильность фермента, но не на активность белка. Вероятно, данная мутация в гене *CYP19* не является решающим фактором для развития эн-

дометриоза [17]. Полученные нами данные также свидетельствуют об отсутствии значимого влияния мутаций в гене *CYP19* на развитие эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

В исследовании Wang. L. et al. (2014) не обнаружено ассоциации полиморфизмов *CYP19* (*rs2236722: T>C*, *rs700518: A>G*, *rs10046: T>C*) с риском развития эндометриоза. Но при этом генотип *CYP19 rs700518 AA* был значительно связан с повышенным риском эндометриоз-ассоциированного бесплодия [22].

Эти результаты согласуются с результатами исследования, проведенного в Южной Корее, в котором отсутствовала существенная ассоциация между полиморфизмом *CYP19* и риском эндометриоза [23].

Однако в исследовании Xu WH et al. (2007) несколько одноклеточных полиморфизмов были связаны с эстрогензависимыми заболеваниями, такими как миома матки, эндометриоз, рак молочной железы и рак эндометрия [24].

В исследовании Trabert B. et al. (2011) была обнаружена положительная корреляционная зависимость риска развития эндометриоза и экспрессии *CYP19* [25]. Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании, проведенном Painter JN et al. (2011). Авторы исследовали 3223 женщины с эндометриозом и 1190 женщин без эндометриоза. Показана статистически значимая взаимосвязь экспрессии гена *CYP19* с развитием заболевания [26].

Фермент сульфотрансфераза катализирует сульфатное конъюгирование многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и ксенобиотических соединений. Большинство эстрогенов может сульфонироваться в результате действия эстроновой сульфотрансферазы (*SULT1A1*).

Сульфаты эстрогенов являются биологически неактивными, так как не могут связываться с эстрогеновыми рецепторами. Следовательно, снижение активности этого фермента может привести к повышению концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, приводить к дисфункции гормончувствительных клеток женской половой системы. Нуклеотидная замена *G638A* в гене *SULT1A1* приводит к значительному снижению активности (до 85%) фермента у лиц, гомозиготных по мутантному *His* аллелю, то есть у женщин с диким генотипом отмечается повышенная активность фермента *SULT1A1* по сравнению с мутантным. Однако в нашем исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма *SULT1A1* с риском развития эндометриоза.

Схожие данные представлены в исследовании Артымук Н.В. и соавт. (2012), где при анализе полиморфных вариантов гена *SULT1A1* у женщин, больных аденомиозом, не было выявлено значительных различий в частотах аллелей и генотипов по сравнению с женщинами без аденомиоза [17].

Заключение

Не обнаружено ассоциации между полиморфизмом генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP19*, *SULT1A1* у инфертных женщин с наружным генитальным эндометриозом в сравнении с пациентками с трубно-перitoneальным бесплодием. Необходимо дальнейшее изучение генетических факторов риска, связанных с эндометриозом у инфертных женщин, для понимания этиопатогенеза заболевания и разработки современных методов прогнозирования и лечения.

Литература / References:

1. Endometriosis: Diagnosis, Treatment and Rehabilitation: Federal Clinical Guidelines for Managing Patients / Adamyan LV [Ed]. Moscow, 2013. 66 p. Russian (Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. Москва, 2013. 66 с.).
2. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30 (1): 1-19.
3. Brüggmann D, Elizabeth-Martinez A, Klingelhöfer D, Quarcoo D, Jaque JM, Groneberg DA. Endometriosis and its global research architecture: an in-depth density-equalizing mapping analysis. *BMC Womens Health.* 2016; 16 (1): 64. doi: 10.1186/s12905-016-0336-0.
4. Hosseini E, Mehraein F, Shahhoseini M, Karimian L, Nikmard F, Ashrafi M, et al. Epigenetic alterations of *CYP19A1* gene in Cumulus cells and its relevance to infertility in endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33 (8): 1105-1113. doi: 10.1007/s10815-016-0727-z
5. Lessey BA, Young SL. Pathophysiology of infertility in endometriosis. In: *Endometriosis: Science and Practice.* Wiley-Blackwell, 2012. P. 240-254.
6. Guo R, Zheng N, Ding S, Zheng Y, Feng L. Associations between estrogen receptor-beta polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2014; 9: 184. doi: 10.1186/s13000-014-0184-x.
7. Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62 (9): 616-628.
8. Katz-Jaffe MG, Surrey ES, Minjarez DA, Gustofson RL,

- Stevens JM, Schoolcraft WB. Association of abnormal ovarian reserve parameters with a higher incidence of aneuploid blastocysts. *Obstet Gynecol.* 2013; 121 (1): 71-77. doi: 10.1097/AOG.0b013e318278eeda.
9. Qiu LX, Yao L, Mao C, Yu KD, Zhan P, Chen B, et al. Lack of association of *CYP1A2-164 A/C* polymorphism with breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 17,600 subjects. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (2): 521-525. doi: 10.1007/s10549-009-0731-4.
 10. Sergentanis TN, Economopoulos KP. Four polymorphisms in cytochrome *P450 1A1 (CYP1A1)* gene and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (2): 459-469. doi: 10.1007/s10549-009-0694-5.
 11. Ociepa-Zawal M, Rubiś B, Filas V, Breborowicz J, Trzeciak WH. Studies on *CYP1A1*, *CYP1B1* and *CYP3A4* gene polymorphisms in breast cancer patients. *Ginekol Pol.* 2009; 80 (11): 819-823.
 12. Khvostova EP, Pustylnyak VO, Barkov ES, Shevchenko SP, Krasilnikov SE, Sidorov SV, et al. Comparative analysis Genetic polymorphism of Estrogen Metabolizing Enzymes in Woman with Reproductive Function and Thyroid Gland Diseases. *Bulletin of Novosibirsk State University. Biology and Clinical Medicine.* 2008; 6 (3-1): 25-31. Russian (Хвостова Е.П., Пустыльняк В.О., Барков Е.С. Шевченко С.П., Красильников С.Э., Сидоров С.В. и др. Сравнительный анализ генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с заболеваниями репродуктивной сферы и щитовидной железы // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008. Т. 6, № 3-1. С. 25-31).
 13. Huber A, Keck CC, Hefler LA, Schneeberger C, Huber JC, Bentz EK, et al. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis: a study of multiple gene-gene-interactions. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (5 Pt 1): 1025-1031.
 14. Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. *CYP1A1*, *CYP19*, and *GSTM1* polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril.* 2003; 79 Suppl 1: 702-709.
 15. Gulyaeva LF. Molecular genetic markers of cervical and endometrial cancer. *Mother and Newborn in Kuzbass.* 2010; special Issue 1: 48-51. Russian (Гуляева Л.Ф. Молекулярно-генетические маркеры опухолей матки. Russian // Мать и Дитя в Кузбассе. 2010; спец. выпуск 1. С. 48-51).
 16. El-Shennawy GA, Elbialy AA, Isamil AE, El Behery MM. Is genetic polymorphism of Er- α , *CYP1A1*, and *CYP1B1* a risk factor for uterine leiomyoma? *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283 (6): 1313-1318. doi: 10.1007/s00404-010-1550-x
 17. Artymuk NV, Gulyaeva LF, Zotova OA, Khvostova YP. The role of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012; LXI (6): 18-24. Russian (Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI, № 6. С. 18-24.)
 18. Low Y, Li Y, Humphreys K, Thalamuthu A, Li Y, Darabi H, et al. Multi-variant pathway association analysis reveals the importance of genetic determinants of estrogen metabolism in breast and endometrial cancer susceptibility. *PLoS Genet.* 2010; 6 (7): e1001012. doi: 10.1371/journal.pgen.1001012.
 19. Hevir N, Ribič-Pucelj M, Lanišnik Rižner T. Disturbed balance between phase I and II metabolizing enzymes in ovarian endometriosis: a source of excessive hydroxyestrogens and ROS? *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 367 (1-2): 74-84. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.019.
 20. Piccinato CA, Neme RM, Torres N, Sanches LR, Cruz Derogis PB, Brudniewski HF, et al. Increased expression of *CYP1A1* and *CYP1B1* in ovarian/peritoneal endometriotic lesions. *Reproduction.* 2016; 151 (6): 683-692. doi: 10.1530/REP-15-0581.
 21. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (5): 447-457. doi: 10.1093/humupd/dmn016.
 22. Wang L, Lu X, Wang D, Qu W, Li W, Xu X, et al. *CYP19* gene variant confers susceptibility to endometriosis-associated infertility in Chinese women. *Exp Mol Med.* 2014; 46: e103. doi: 10.1038/emm.2014.31.
 23. Hur SE, Lee S, Lee JY, Moon HS, Kim HL, Chung HW. Polymorphisms and haplotypes of the gene encoding the estrogen-metabolizing *CYP19* gene in Korean women: no association with advanced-stage endometriosis. *J Hum Genet.* 2007; 52 (9): 703-711.
 24. Xu WH, Dai Q, Xiang YB, Long JR, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Interaction of soy food and tea consumption with *CYP19A1* genetic polymorphisms in the development of endometrial cancer. *Am J Epidemiol.* 2007; 166 (12): 1420-1430. doi: 10.1093/aje/kwm242.
 25. Trabert B, Schwartz SM, Peters U, De Roos AJ, Chen C, Scholes D, et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. *Fertil Steril.* 2011; 96 (6): 1401-1406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.004.
 26. Painter JN, Nyholt DR, Morris A, Zhao ZZ, Henders AK, Lambert A, et al. High-density fine-mapping of a chromosome 10q26 linkage peak suggests association between endometriosis and variants close to *CYP2C19*. *Fertil Steril.* 2011; 95 (7): 2236-2240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.062.

Сведения об авторах

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Данилова Лариса Николаевна, заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ КО «Областной

Authors

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Dr. Larisa N. Danilova, MD, Head of the Gynecology Unit, Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation

клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой», Кемерово, Россия.

Вклад в статью: забор букального эпителия у женщин исследуемых групп, написание статьи.

Червов Виталий Олегович, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.
Вклад в статью: забор букального эпителия у женщин исследуемых групп, написание статьи.

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФИЦ УУХ СО РАН «Институт экологии человека», Кемерово, Россия.

Вклад в статью: проведение экспериментальной части, статистическая обработка результатов.

Корреспонденцию адресовать:

Червов Виталий Олегович
22, пр-т Октябрьский, г. Кемерово, 650000
Тел. (3842)39-21-79.
E-mail: v.chervov@mail.ru

Для цитирования:

Данилова Л.Н., Червов В.О., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19, SULT1A1 у инфертных женщин с наружным генитальным эндометриозом. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34>

Статья поступила: 11.05.2018

Принята в печать: 30.08.2018

Contribution: collected the samples; wrote the manuscript.

Dr. Vitaliy O. Chervov, MD, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected the samples; wrote the manuscript.

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed genotyping and statistical analysis.

Corresponding author:

Dr. Vitaliy O. Chervov,
22, October Prospect, Kemerovo, 650000, Russian Federation
E-mail: v.chervov@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Larisa N. Danilova, Vitaliy O. Chervov, Natalia V. Artymuk, Lyudmila A. Gordeeva Polymorphisms of the CYP1A1, CYP1A2, CYP19, and SULT1A1 genes are not associated with infertility in women with genital endometriosis. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-25-34>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44

СТАТУС ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КЛЕТОК ЭКЗОЦЕРВИКСА ПРИ ДИС- И НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

КАЮКОВА Е.В.¹, БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е.¹, ШОЛОХОВ Л.Ф.², ТЕРЕШКОВ П.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

ORIGINAL RESEARCH

FATTY ACID COMPOSITION OF PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS AND CERVICAL CANCER TISSUES

ELENA V. KAYUKOVA¹, TATIANA E. BELOKRINITSKAYA¹, LEONID F. SHOLOKHOV², PAVEL P. TERESHKOV¹

¹Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000), Russian Federation

²Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003), Russian Federation

Резюме

Цель. Выявить особенности состава высших жирных кислот тканевых липидов при предраковых и опухолевых поражениях шейки матки.

Материалы и методы. Материалы исследования – биоптаты шейки матки, верифицированные морфологически. Исследуемые группы: IA – очаг предопухолевого поражения эзоцервикса; IB – парадиспластические клетки; IIА – локус цервикального рака; IIБ – паранеопластические клетки. Метод исследования – газожидкостная хроматография. Использовались методы непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. В процессе цервикального канцерогенеза в клетках эзоцервикса регистрировался избыток насыщенных, дефицит моно-

и полиеновых жирных кислот. В клетках всех исследуемых клинических групп наблюдался рост пула жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, максимальное значение которого было характерно для «предрака» и очага малигнизации. Для локуса злокачественной трансформации характерно появление в детектируемых количествах $C_{19:0}$.

Заключение. Выявленные особенности являются частным примером атипического метаболизма клеток малигнированного цервикального эпителия и могут послужить основой для разработки новых методов ранней диагностики рака шейки матки, а также дальнейших исследований в области молекулярного прогнозирования этого заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, жирные кислоты, атипический метаболизм, диагностика, канцерогенез.

Abstract

Aim. To determine the fatty acid composition of lipids extracted from precancerous lesions and malignant tumors of the cervix.

Materials and Methods. We first isolated segments from precancerous cervical lesions and cervical cancer along with adjacent normal tissues. Extraction of lipids from homogenized tissues

was performed employing Folch method. Fatty acid composition was evaluated utilizing gas-liquid chromatography.

Results. Both precancerous and malignant cervical lesions demonstrated higher levels of saturated and odd-chain fatty acids while having lower levels of mono- and polyunsaturated fatty acids in comparison with adjacent normal tissues. We al-

so detected an increased amount of nonadecylic/nonadecanoic acid ($C_{19:0}$) in cancerous tissues as compared to both precancerous lesions and healthy cervix.

Conclusions. Cervical cancer cells are characterized by an impaired lipid metabolism.

Keywords: cervical cancer, fatty acids, impaired metabolism, diagnostics, carcinogenesis.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин во всем мире [1]. Несмотря на визуальную локализацию, введенную скрининговую программу, доступную первичную профилактику этого заболевания, в России остается высоким показатель его поздней выявляемости (34,3% в 2017г.) [2]. Следует помнить, что РШМ – это длительный стадийный процесс. Можно предположить, что на каждом этапе злокачественной трансформации цервикального эпителия имеются свои биохимические особенности метаболизма клеток, что требует дальнейшего изучения.

Цель исследования

Выявить особенности состава высших жирных кислот (ВЖК) тканевых липидов при предраковых и опухолевых поражениях шейки матки.

Материалы и методы

В качестве образцов для исследования служили биоптаты шейки матки, полученные путем прицельной ножевой биопсии или в ходе проведения оперативного лечения. Средний возраст пациенток составил $38 \pm 8,26$ лет. Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали свое письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии [3].

В соответствии с данными гистологического исследования были выделены 2 сопоставимые клинические группы. I – клиническая группа – больные с предраковыми заболеваниями шейки матки: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (20 женщин). II – пациентки с впервые выявленным плоскоклеточным раком шейки матки Ia - Ib стадии (28 пациенток). В каждой группе выделены 2 фрагмента исследования: А – локус злокачественной трансформации или предопухолевое поражение шейки матки; Б – интактная ткань без признаков злокачественного роста и предраковых изменений.

Образцы группы сравнения были взяты у 18 практически здоровых женщин в возрасте от 28 до 48 лет ($34,5 \pm 6,5$ лет),

Для получения клеточной суспензии биоптат измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе Gentle MACS Dissociator (Германия) с пробирками С типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Германия). Затем суспензию клеток фильтровали через капроновый фильтр размером ячеек 30 мкм. Полученные клетки отмывали в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % телячьей сыворотки и стандартного набора антибиотиков.

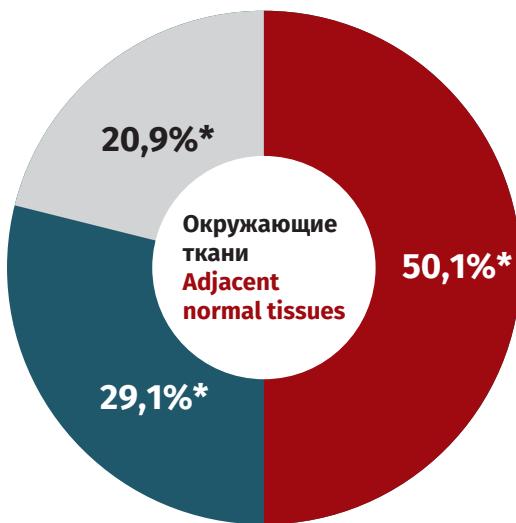
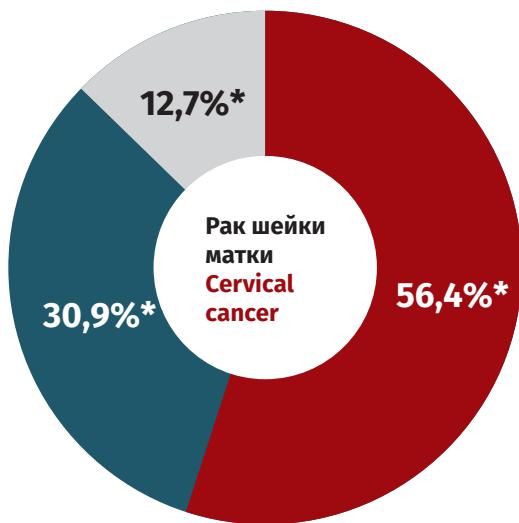
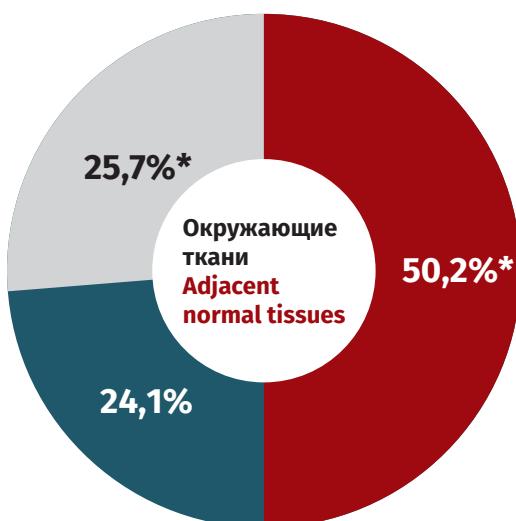
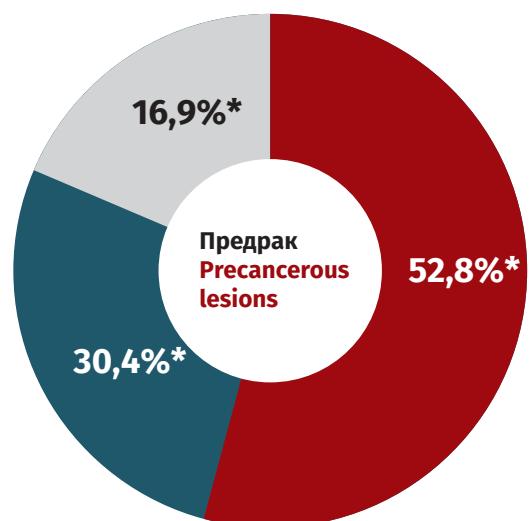
Для изучения спектра ВЖК липиды экстрагировали методом J. Folch (1957) [4]. Спектр ВЖК анализировали на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с использованием плазменно-ионизационного детектора и капиллярной колонки FFAP (США).

Оцениваемый спектр высших жирных кислот: $C_{14:0}$ – миристиновая, $C_{14:1}$ – миристоолеиновая, $C_{15:0}$ – пентадекановая, $C_{15:1}$ – пентадекановая, $C_{16:0}$ – пальмитиновая, $C_{16:1}$ – пальмитолеиновая, $C_{17:0}$ – маргариновая, $C_{17:1}$ – гептадекаеновая, $C_{18:0}$ – стеариновая, $C_{18:1}$ – олеиновая, $C_{18:2\omega 6}$ – линолевая, $C_{18:3\omega 6}$ – γ -линоленовая, $C_{18:3\omega 3}$ – α -лиノolenовая, $C_{19:0}$ – α -метилстеарииновая, $C_{20:0}$ – арахиновая, $C_{20:3\omega 6}$ – дигомо- γ -лиノlenовая кислота, $C_{20:4\omega 6}$ – арахидоновая, $C_{20:5\omega 3}$ – эйкозапентаеновая, $C_{22:5\omega 3}$ – докозапентаеновая кислоты.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «BIOSTAT». Результаты представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го перцентиелей. Использовались методы непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализируя качественный состав высших жирных кислот в исследуемых объектах, установлено, что по сравнению с контрольным образцами в клетках экзоцервикса всех патологических групп наблюдался дисбаланс ВЖК в сторону преобладания насыщенных аналогов ($p \leq 0,05$) (рисунок 1).



■ Насыщенные жирные кислоты

■ Мононенасыщенные жирные кислоты

■ Полиненасыщенные жирные кислоты

Рисунок 1.
Структура основных классов жирных кислот (%) общих липидов клеток экзоцервика при дис- и неопластической трансформации

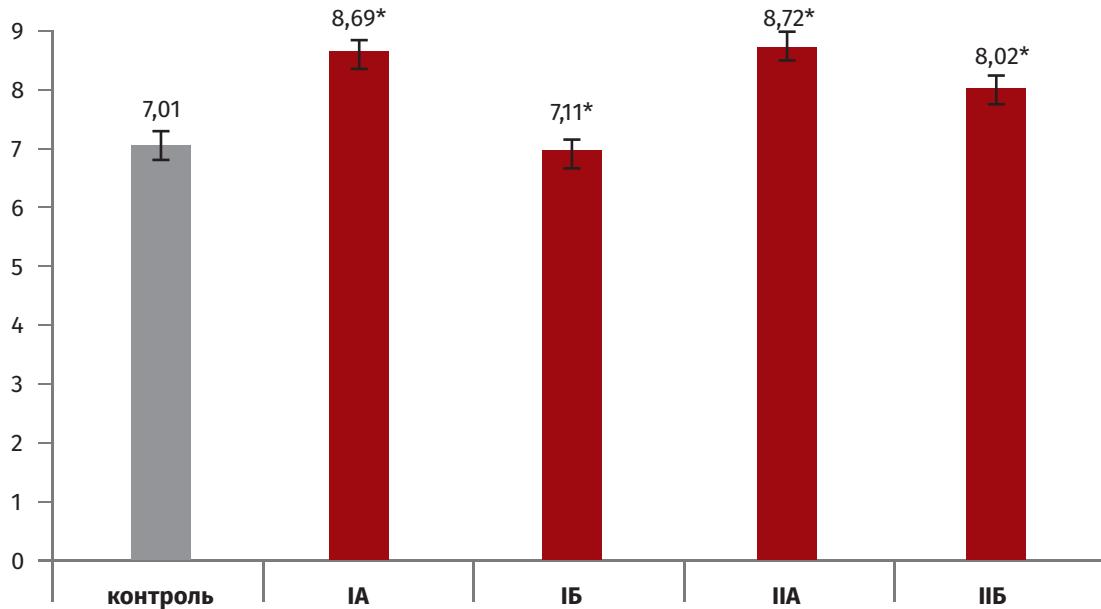
Figure 1.
Fatty acid composition in cervical cells at ascending stages of cancer development

*достоверные отличия по сравнению с контролем

*significant differences compared to the cervix of healthy women

Рисунок 2.
Суммарное содержание ВЖК с нечетным числом атомов углерода (%) в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации

Figure 2.
Total content of odd-chain fatty acids in cervical cells at ascending stages of cancer development



*достоверные отличия по сравнению с контролем

*significant differences compared to the cervix of healthy women

При этом наибольший избыток предельных жирных кислот зарегистрирован в локусе малигнизации и «предрака», что превалировало над уровнем контроля в 1,3 и 1,2 раза соответственно ($p<0,001$). Следует отметить, по направлению от очагов поражения (опухолевого и диспластического) этот показатель уменьшался, но не достигал контрольной величины ($p<0,001$).

Вклад моноеновых жирных кислот (МНЖК) зависел от локализации клеток. В очаге «предрака» доля МНЖК превышала контрольное значение на 28,6% ($p<0,001$) и уменьшалась до уровня контроля в парадиспластических клетках ($p<0,001$). В категории цервикального рака вклад МНЖК был максимальен и превышен в 1,3 раза от величины контроля ($p<0,001$). По мере удаления клеток от локуса малигнизации эта величина незначительно снизилась ($p<0,001$).

Дефицит ПНЖК регистрировался в клетках всех биоптатов цервикального эпителия и был максимально ярко выражен в очаге рака, что меньше контрольного показателя на 61% ($p<0,001$). По направлению к интактным клеткам их дефицит снижался, однако, не восстанавливавшийся до уровня контроля, оставаясь в отрицательном балансе на 36% ($p<0,001$). В очаге «предрака» пул ПНЖК также был снижен на 48% ($p<0,001$). По мере удаления от локуса предопухолевых изменений уровень последних

увеличился в 1,5 раза ($p<0,001$).

В ходе анализа качественного состава высших жирных кислот выявлено, что в клетках всех исследуемых клинических групп регистрируется повышение количества высших жирных кислот (ВЖК) с нечетным числом атомов углерода (рисунок 2).

При этом максимального значения этот показатель достиг в локусе «предрака» и в очаге малигнизации, что на 24% для каждого из них больше, чем показатель контроля ($p<0,001$).

Сдвиги в пule насыщенных жирных кислот

Детальные изменения в структуре насыщенных жирных кислот в клетках шейки матки при злокачественной и диспластической трансформациях представлены в таблице 1.

В локусе тяжелой дисплазии вклад пальмитиновой кислоты ($C_{16:0}$) возрос в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p<0,001$) и по направлению к здоровым клеткам снизился до контрольного показателя ($p<0,001$). Противоположная направленность была характерна для стеариновой кислоты ($C_{18:0}$), количество которой было максимально в парадиспластических клетках (на 89,47% больше величины контроля $p<0,001$) и достоверно не отличалось от показателей здоровых биоптатов в группе «предрак» ($p=0,992$).

Для зоны цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени и клеток парадиспластической локализации характерно увели-

чение пула миристиновой ($C_{14:0}$) и гептадекановой ($C_{17:0}$) кислот по сравнению с контролем на 30,7% и 77,8% ($p<0,001$) для очага поражения, на 63,4% и 23,9% ($p<0,001$) для условно здоровых клеток ($p=0,003$). Противоположную направленность имели величины пентадекановой ($C_{15:0}$) и арахиновой ($C_{20:0}$) кислот, вклад которых уменьшился на 2,95% и 58,9% ($p<0,001$) в локусе «предрака» и на 19,2% и 30,2% в парадиспластических клетках ($p<0,001$).

В очаге малигнизации высокий уровень предельных ЖК был обусловлен миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислотами, пул которых превысил контрольные показатели на 64,2%, 21,9% и 53,4% соответственно ($p<0,001$).

Для клеток паранеопластической локализации эта тенденция сохранялась для $C_{16:0}$ и $C_{18:0}$, однако была выражена не так ярко: увеличение их вклада на 8,38% и 39,7% ($p<0,001$). Кроме того, в клетках этой локализации зафиксирован высокий пул $C_{17:0}$, который превосходил уровень контроля в 2,5 раза ($p<0,001$).

Следует подчеркнуть, что в клетках из группы «рак» выявлена, предположительно, α -метилстеариновая кислота с 19 атомами углерода, которая не была зарегистрирована в группе «предрак» и в контрольных образцах.

В остальном, в злокачественных клетках экзоцервика доля других насыщенных ЖК падала относительно контрольных величин. Так, в локусе злокачественной трансформации уменьшился вклад пентадекановой и арахиновой кислот на 22,1% и 38% соответственно ($p<0,001$). В паранеопластических клетках дефицит данных кислот усиливался на 11,2% и 15,9% соответственно ($p<0,001$).

При сравнении соответствующих показателей локусов цервикального рака и «предрака» достоверные различия выявлены по возрастанию уровню $C_{14:0}$ (в очаге малигнизации на 34,7% больше ($p<0,001$)) и $C_{19:0}$ (верифицировалась только в группе «рак») и снижению величин $C_{15:0}$, $C_{16:0}$ и $C_{17:0}$ (в зоне цервикального рака на 18,8%, 9,2% и 51% меньше ($p<0,001$)).

При изучение различий по пулам насыщенных жирных кислот между ИБ и ПБ подгруппами, привлекает внимание факт увеличения вклада аналогов с четным числом атомов углерода в парадиспластических клетках ($C_{14:0}$, $C_{18:0}$, $C_{20:0}$). В паранеопластических биоптатах их доля, наоборот, снижалась на фоне увеличения количества $C_{17:0}$, а также появления $C_{19:0}$.

Изменение в составе мононенасыщенных

жирных кислот (таблица 1).

В очаге предрака высокое содержание МНЖК обусловлено доминирующим пулом олеиновой кислоты, уровень которой был повышен на 32,8% ($p<0,001$) и по направлению к периферии снижался. В клетках этой локализации наблюдалось увеличение концентраций пентадекаеновой ($C_{15:1}$) и пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) кислот в 3 и 1,5 раза по сравнению с контролем соответственно ($p<0,001$). По мере удаления клеток от очага диспластической трансформации уровень последних значительно снижался, при этом величина $C_{16:1}$ в парадиспластических клетках соответствовала контрольному показателю ($p=0,457$).

Динамика миристоолеиновой ($C_{14:1}$) и гептадекаеновой ($C_{17:1}$) кислот в группе «предрак» носила противоположный характер: снижение их количества в локусе поражения и увеличение (до показателя контроля для $C_{14:1}$) – в парадиспластических клетках.

В локусе рака шейки матки зарегистрированы высокие уровни пальмитоолеиновой ($C_{16:1}$) и олеиновой кислот ($C_{18:1}$), превышающие контрольные значения на 44,3% и 50,6% соответственно ($p<0,001$). Величина первой – по направлению к здоровым клеткам увеличилась в 1,4 раза ($p<0,001$). Концентрация второй – напротив, снижалась на 22,5% соответственно ($p<0,001$).

Противоположную направленность сдвигов имели величины $C_{15:1}$ и $C_{17:1}$, значения которых в очаге малигнизации были снижены на 15,9% и 77,3% соответственно ($p<0,001$).

Достоверных отличий по уровню миристоолеиновой ($C_{14:1}$) кислоты в локусе цервикального рака по сравнению с контрольной величиной не выявлено ($p=0,492$). Однако в паранеопластических клетках концентрация этой кислоты была снижена на 19,4% ($p<0,001$).

При сравнении пулов МНЖК в очаге тяжелой дисплазии и в локусе цервикального рака, выявлено статистически значимое повышение пула $C_{14:1}$, $C_{18:1}$ на 10% и 18% соответственно ($p<0,001$) и снижение уровня $C_{15:1}$ и $C_{17:1}$ в 3,64 и на 29,1% соответственно ($p<0,001$) в зоне малигнизации.

Необходимо подчеркнуть, что между подгруппами ИБ и ПБ выявлены различия по уровню всех моноеновых аналогов. Так, в паранеопластических клетках был повышен вклад $C_{16:1}$ и $C_{18:1}$ на 66% и 31,2% соответственно, а пул $C_{14:1}$, $C_{15:1}$, $C_{17:1}$ был снижен на 20%, 75,6% и 37,6% соответственно ($p<0,001$).

Таблица 1.
Содержание высших жирных кислот (%) в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации (Me (25-й; 75-й перцентили))

Table 1.
Fatty acid composition in precancerous cervical lesions and cervical cancer

Группа <i>Group</i>	Ткани шейки матки здоровых женщин <i>Cervix of healthy women</i> (n = 25) Me (25 th ; 75 th)	Предраковые образования шейки матки <i>Precancerous cervical lesions</i>		Рак шейки матки <i>Cervical cancer</i>		Величина критерия p <i>p value</i>
		Предрак <i>Precancerous cervical lesions</i> (n = 32) Me (25 th ; 75 th)	Окружающие ткани <i>Adjacent normal tissues</i> (n = 32) Me (25 th ; 75 th)	Рак шейки матки <i>Cervical cancer</i> (n = 45) Me (25 th ; 75 th)	Окружающие ткани <i>Adjacent normal tissues</i> (n = 45) Me (25 th ; 75 th)	
C_{14:0}	2,75 (2,24; 3,09)	3,36* (3,03; 3,69)	4,19* (3,50; 3,87)	4,22* (4,02; 4,78)	2,50 (2,30; 3,45)	p1 < 0,002 p2 < 0,001
C_{15:0}	2,03 (1,94; 2,13)	1,97* (1,92; 2,02)	1,64* (1,61; 1,66)	1,55* (1,54; 1,60)	1,29* (1,20; 1,51)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{16:0}	24,5 (22,5; 26,4)	32,6* (31,0; 34,2)	23,3 (21,1; 25,5)	29,9* (28,5; 31,7)	26,5* (25,5; 29,9)	p1 < 0,001 p2 = 0,011
C_{17:0}	1,67 (1,59; 2,03)	2,97* (2,47; 3,47)	2,07* (1,70; 2,43)	2,01 (1,47; 2,38)	4,10* (3,95; 4,35)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{18:0}	9,02 (8,77; 12,0)	10,7 (7,24; 14,24)	17,2 (15,5; 18,7)	13,8* (11,9; 14,3)	12,6* (9,14; 13,3)	p1 < 0,001 p2 = 0,494
C_{19:0}	-	-	-	3,91* (3,53; 4,33)	0,98* (0,79; 1,12)	p2 < 0,001
C_{20:0}	2,75 (2,14; 2,96)	1,13* (1,07; 1,20)	1,92* (1,67; 2,18)	1,63* (1,47; 1,68)	1,18* (0,83; 1,64)	p1 < 0,001 p2 = 0,005
C_{14:1}	1,39 (1,37; 1,41)	1,17* (1,16; 1,18)	1,40 (1,27; 1,53)	1,31 (1,22; 2,19)	1,12* (1,08; 1,19)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{15:1}	0,80 (0,78; 0,89)	2,45* (1,95; 2,95)	1,80* (1,62; 1,98)	0,67* (0,66; 0,68)	0,44* (0,39; 0,54)	p1 = 0,002 p2 < 0,001
C_{16:1}	2,74 (2,29; 3,05)	4,13* (3,32; 4,94)	3,28* (2,29; 4,26)	3,95* (3,56; 4,94)	5,44* (4,29; 6,01)	p1 = 0,002 p2 < 0,001
C_{17:1}	2,51 (2,42; 2,60)	1,30* (1,09; 1,51)	1,94* (1,87; 2,01)	0,57* (0,52; 0,86)	1,21* (0,81; 1,39)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{18:1}	16,1 (13,7; 18,2)	21,3* (19,8; 22,8)	15,7 (11,9; 19,5)	24,2* (22,9; 25,3)	20,6* (19,6; 22,6)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{18:2ω6}	12,2 (10,3; 14,9)	9,03* (8,58; 9,48)	8,82* (8,64; 9,00)	4,65* (3,95; 5,02)	6,72* (6,14; 7,08)	p1 = 0,992 p2 < 0,001
C_{18:3ω6}	4,32 (3,74; 5,06)	1,27* (1,09; 1,45)	3,49* (2,75; 4,23)	1,95* (1,54; 1,99)	4,36 (3,78; 4,49)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{18:3ω3}	2,35 (2,09; 2,70)	0,46* (0,23; 0,69)	1,90* (1,64; 2,16)	0,65* (0,16; 0,82)	1,69* (1,26; 1,83)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{20:3ω6}	2,96 (2,47; 3,89)	1,35* (1,14; 1,56)	2,61* (1,57; 3,66)	1,32* (1,85; 1,68)	0,80* (0,65; 1,07)	p1 < 0,001 p2 = 0,105
C_{20:4ω6}	4,42 (3,68; 5,23)	1,81* (1,35; 2,27)	3,57* (3,02; 4,12)	2,21* (1,62; 2,35)	1,91* (1,84; 2,75)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{20:5ω3}	3,72 (3,08; 4,04)	2,32* (2,04; 2,61)	3,32* (2,85; 3,79)	2,08* (1,76; 2,31)	3,71 (3,52; 3,83)	p1 < 0,001 p2 < 0,001
C_{22:5ω3}	1,97 (1,67; 2,28)	0,60* (0,39; 0,82)	2,02* (1,74; 2,30)	0,29* (0,22; 0,81)	1,42* (1,32; 1,82)	p1 < 0,001 p2 < 0,001

*достоверные отличия по сравнению с контролем

p1 – уровень значимости различий между значениями I_A и I_B

p2 – уровень значимости различий между значениями II_A и II_B

*significant differences compared to the cervix of healthy women

p1 reflects differences between precancerous cervical lesions and adjacent normal tissues

p2 reflects differences between cervical cancer and adjacent normal tissues

Группа <i>Group</i>	Ткани шейки матки здоровых женщин <i>Cervix of healthy women</i> (n = 25)	Предраковые образования шейки матки <i>Precancerous cervical lesions</i> (n = 32)		Рак шейки матки <i>Cervical cancer</i> (n = 45)	
		Предрак <i>Precancerous cervical lesions</i>	Окружающие ткани <i>Adjacent normal tissues</i>	Рак шейки матки <i>Cervical cancer</i>	Окружающие ткани <i>Adjacent normal tissues</i>
C _{18:3ω6} /C _{18:2ω6}	0,39 (0,40; 0,41)	0,49* (0,41; 0,41)	0,47* (0,41; 0,64)	0,36 (0,21; 0,39)	0,40* (0,31; 0,39)
C _{20:3ω6} /C _{18:3ω6}	0,71 (0,53; 0,74)	0,52 (0,33; 0,67)	0,55 (0,33; 0,67)	0,74* (0,57; 2,62)	0,89* (0,80; 0,81)
C _{20:4ω6} /C _{20:3ω6}	1,43 (1,54; 1,42)	1,77 (2,09; 1,65)	1,56 (2,88; 1,20)	1,45 (0,93; 1,61)	1,15 (1,40; 0,94)
C _{22:4ω6} /C _{20:4ω6}	0,16 (0,14; 0,14)	0,16 (0,12; 0,18)	0,19 (0,09; 0,25)	0,16 (0,22; 0,09)	0,17 (0,12; 0,14)
C _{22:5ω6} /C _{22:4ω6}	0,50 (0,56; 0,49)	0,36* (0,58; 0,29)	0,32 (0,80; 0,21)	0,42 (0,25; 0,80)	0,47* (0,63; 0,66)

*достоверные отличия по сравнению с контролем

*significant differences compared to the cervix of healthy women

Таблица 2.
Соотношения ПНЖК ω6 серии, характеризующие активность некоторых энзимов, участвующих в их метаболизме в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации (Me (25-й; 75-й перцентили))

Table 2.
Ratios of omega-6 polyunsaturated fatty acids in precancerous cervical lesions and cervical cancer

Изменение в спектре полиненасыщенных жирных кислот

В группе «предрак» наблюдался тотальный дефицит полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – как представителей ω6-, так и ω3-серий в 1,8 и 2,4 раза соответственно (р<0,001). При этом по мере удаления клеток от очага поражения дефицит сокращался на 20,38% и 48,19% для ПНЖК ω6 и ω3 серий (р<0,001). Исключение составила линолевая кислота (C_{18:2ω6}), величина которой в группе тяжелой дисплазии достоверно не изменилась в клетках разных локализаций (р=0,992) (таблица 1). Установленные закономерности в изменении жирнокислотного состава ПНЖК в клетках экзоцервикаса при предраковом состоянии связано с активностью ряда ферментов, участвующих в их метаболизме.

Так, повышение уровня линолевой (C_{18:2ω6}) кислоты на фоне снижения концентрации линоленовой кислоты (C_{18:3ω6}) указывает на уменьшение активности Δ6-десатуразы, о чем свидетельствует снижение соотношения C_{18:3ω6}/C_{18:2ω6} на 60,6% в локусе «предрака» по сравнению с группой контроля (р<0,001) (таблица 2).

Также в клетках этой локализации зарегистрировано увеличение пула C_{20:3ω6} над C_{18:3ω6}, что отражает интенсификацию реакции элонгирования в 4 раза (р<0,001) – увеличение соотношения C_{20:3ω6}/C_{18:3ω6}.

В локусе цервикального рака был зарегистрирован максимальный недостаток ПНЖК

ω6- и ω3-серий в 2,6 раза для каждой из них (р<0,001). В условно здоровых клетках этой группы дефицит полиеновых кислот уменьшился, главным образом, за счет увеличения пула линолевой (C_{18:2ω6}), ω3-линовеновой (C_{18:3ω3}) и докозапентаеновой (C_{22:5ω3}) кислот на 17%, 44% и 57% соответственно (р<0,001). Кроме того, до величины контроля возросли концентрации ω6-линовеновой (C_{18:3ω6}) и тимнодоновой кислот (C_{20:5ω3}) (р<0,001). Константными остались величины C_{20:3ω6} и C_{20:4ω6}, значения которых достоверно не отличались в подгруппах цервикального рака.

Принимая во внимание роль ферментов, участвующих в метаболизме ПНЖК, можно предположить, что активность Δ6-десатуразы повышена независимо от локализации клеток экзоцервикаса и в локусе малигнизации, и в условно здоровой зоне (рост соотношения C_{18:3ω6}/C_{18:2ω6} на 112% и 85,7% соответственно (р<0,001)). Это привело к снижению пула C_{18:2ω6} на фоне относительного накопления C_{18:3ω6}.

Кроме этого, в условно здоровых клетках из группы «рак», вероятно, снижена активность элонгазы (соотношение C_{20:3ω6}/C_{18:3ω6} падает на 11,6% (р<0,001)) и повышена активность Δ4-десатуразы (соотношение C_{20:4ω6}/C_{20:3ω6} возрастает на 66,7% (р<0,001)) (таблица 2).

Данные модификации в количественном составе ПНЖК отражаются на соотношении ПНЖК ω6 к ω3 серии, увеличивающемся по на-

правлению к локусу цервикального рака за счет увеличения вклада кислот $\omega 6$ -серии и уменьшения доли $\omega 3$ -аналогов ($p<0,02$). (таблица 2).

В локусе «предрака» по сравнению с очагом малигнизации доля всех ПНЖК, за исключением $C_{18:3\omega 6}$, $C_{18:3\omega 3}$, $C_{20:3\omega 6}$ и $C_{20:4\omega 6}$, увеличилась ($p<0,001$).

Что касается различий между ПНЖК-составом в условно здоровых биоптатах обеих патологических групп, установлено, что в IB подгруппе увеличен вклад $C_{18:2\omega 6}$, $C_{18:3\omega 3}$, $C_{20:3\omega 6}$, $C_{20:4\omega 6}$ и $C_{22:5\omega 3}$ на 31,3%, 12,4%, 226%, 86,9% и 42,3% соответственно ($p<0,001$), а концентрации $C_{18:3\omega 6}$ и $C_{20:5\omega 3}$ снижены на 20% и 10,5% соответственно ($p<0,02$).

Обсуждение

Анализируя данные литературы и полученные результаты, можно сделать следующее заключение: особенности пула насыщенных жирных кислот в клетках шейки матки при злокачественной трансформации, вероятно, могут быть обусловлены гиперэкспрессией синтазы высших жирных кислот – одного из ключевых ферментов, участвующих в синтезе ВЖК [5]. Этот факт подтвержден при многих злокачественных опухолях (карциномы толстой кишки, желудка, яичников, молочной железы и др.), в том числе и при плоскоклеточном раке пищевода и раке легкого [6]. Высокий уровень предельных аналогов обеспечивает энергетические потребности, структурно-функциональные особенности мембранны высоко-пролиферативных и малигнизованных клеток. Большое количество насыщенных жирных кислот делает биологические мембранны менее жидкими, изменяется их поляризация. Как следствие, уменьшаются силы межклеточной адгезии, что способствует миграции и диссеминации опухоли [7]. Кроме того, избыток насыщенных аналогов в биомембране опухолевой клетки затрудняет действие химиопрепаратов и является фактором, способствующим формированию химиорезистентного клона [8].

Избыток предельных жирных кислот в очаге малигнизации обусловлен пулом миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, а также появлением $C_{19:0}$. Первые две кислоты, вероятно, необходимы для посттрансляционных модификаций белков – реакций миристоилирования и пальмитоацилирования, что является одним из ключевых этапов, регулирующих экспрессию многих онкогенов, отвечающих за

пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток [8].

$C_{19:0}$ кислота представляет собой насыщенную жирную кислоту с нечетным количеством атомов углерода, и вероятнее всего, является маркером опухолевого метаболизма. Данный факт впервые был установлен Б.С. Хышкитеевым в 1995 г. при исследовании жирнокислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха и ткани легкого при злокачественном поражении. Ученый предложил гипотезу пропионатного пути синтеза ВЖК с нечетным числом атомов углерода [9].

Что касается МНЖК, то зарегистрированные особенности сдвига количественного состава МНЖК в клетках эзоцервикса при предраковой и опухолевой патологии можно объяснить повышенной активностью стеароил-КоА-десатуразы 1 (SCD1), энзима, катализирующего образование пальмитоолеиновой и олеиновой кислот из предельных аналогов. Этот факт подтвержден при гиперпролиферативных процессах, таких как обострение псориаза, при опухолях других локализаций: раке щитовидной железы, гепатоцеллюлярном раке, неоплазиях легких, молочной железы и др. С одной стороны, это может быть компенсаторным ответом клеток на дефицит полиненасыщенных жирных кислот для поддержания проницаемости и определенной вязкости биологических мембран, а с другой – для повышения резистентности липидов биомембран к процессам перекисного окисления [10].

Дефицит ПНЖК в локусах тяжелой дисплазии, малигнизации, паранеопластических и парадиспластических биоптатах шейки матки, вероятно, обуславливает снижение количества субстратов для перекисного окисления липидов, что на фоне усиленной антиокислительной активности обеспечивает их выживание и является необходимым условием канцерогенеза [11].

Заключение

Резюмируя вышеупомянутые результаты и сопоставляя их с данными литературы, можно констатировать следующее: во-первых, в клетках эзоцервикса всех клинических групп регистрируется избыток насыщенных жирных кислот, при этом в очаге поражения их процентное содержание максимально (за счет $C_{14:0}$, $C_{16:0}$, и $C_{18:0}$) и уменьшается по направлению к периферическим участкам тканей; во-вторых, парал-

лько с этим увеличивается вклад моноеновых жирных кислот, уровень которых максимален в локусе предрака и малигнизации на фоне дефицита ПНЖК (как за счет ω_6 , так и ω_3 аналогов, что наиболее ярко выражено в очаге злокачественной и диспластической трансформации), при этом по мере отдаления от зон поражения эта тенденция снижается; в-третьих, в клетках всех исследуемых клинических групп наблюдается рост пула жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, максимальное значение которых характерно для «предра-

ка» и очага малигнизации; и, наконец, для очага злокачественной трансформации по сравнению с локусом «предрака» характерно появление в детектируемых количествах $C_{19:0}$.

Выявленные особенности являются частным примером атипического метаболизма клеток малигнированного цервикального эпителия и могут послужить основой для разработки новых методов ранней диагностики рака шейки матки, а также дальнейших исследований в области молекулярного прогнозирования этого заболевания.

Литература / References:

- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5: CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
- Oncological care in Russia in 2016. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприной, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.).
- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013; 310 (20): 2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- Folch J, Less M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J Biol Chem. 1957; 226 (1): 497-509.
- Park JK, Coffey NJ, Limoges A, Le A. The Heterogeneity of Lipid Metabolism in Cancer. Adv Exp Med Biol. 2018; 1063: 33-55. doi: 10.1007/978-3-319-77736-8_3.
- Guo S, Wang Y, Zhou D, Li Z. Significantly increased monounsaturated lipids relative to polyunsaturated lipids in six types of cancer microenvironment are observed by mass spectrometry imaging. Sci Rep. 2014; 4: 5959. doi: 10.1038/srep05959.
- Yi M, Li J, Chen S, Cai J, Ban Y, Peng Q, et al. Emerging role of lipid metabolism alterations in cancer stem cells. J Exp Clin Cancer Res. 2018; 37 (1): 118. doi: 10.1186/s13046-018-0784-5.
- Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle NB, Kinlaw WB, Swinnen JV, Smans K. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. Prog Lipid Res. 2013; 52 (4): 585-589. doi: 10.1016/j.plipres.2013.08.005.
- Khyshktuev BS. Lipids of biological objects: role in pathogenesis and diagnosis of respiratory diseases. Doctoral Thesis. Irkutsk, 1995. 222 p. Russian (Хышктуев Б.С. Липиды биологических объектов: их роль в патогенезе и диагностике заболеваний системы органов дыхания : дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1995. 222 с.)
- von Roemeling CA1, Marlow LA, Pinkerton AB, Crist A, Miller J, Tun HW, et al. Aberrant lipid metabolism in anaplastic thyroid carcinoma reveals stearoyl CoA desaturase 1 as a novel therapeutic target. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (5): E697-709. doi: 10.1210/jc.2014-2764.
- Yang GT, Wang J, Xu T, Sun XF, Luan ZY. Expression of PGDH correlates with cell growth in both esophageal squamous Cell carcinoma and adenocarcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16 (3): 997-1000.

Сведения об авторах

Каюкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия.

Вклад в статью: анализ полученных данных, написание статьи.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия.

Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи.

Шолохов Леонид Федорович, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ

Authors

Dr. Elena V. Kayukova, MD, PhD, Head of the Department of Oncology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

Contribution: analyzed the data; wrote the manuscript.

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

Contribution: reviewed the literature; wrote the manuscript.

Dr. Leonid F. Sholokhov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Endocrine Physiology and Pathology, Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; analyzed the data.

«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия.

Вклад в статью: анализ полученных данных.

Терешков Павел Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования.

Корреспонденцию адресовать:

Каюкова Елена Владимировна
672000, Чита, ул. Горького, 39а.
E-mail: elena_pochta22@mail.ru

Dr. Pavel P. Tereshkov, MD, PhD, Head of the Laboratory for Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

Contribution: performed the experiments; conceived and designed the study.

Corresponding author:

Dr. Elena V. Kayukova,
39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation
E-mail: elena_pochta22@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Для цитирования:

Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф.,
Терешков П.П. Статус высших жирных кислот клеток
эзоцервика при дис- и неопластической трансформации.
Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44>

For citation:

Elena V. Kayukova, Tatiana E. Belokrinitskaya, Leonid F. Sholokhov, Pavel P. Tereshkov. Fatty acid composition of precancerous cervical lesions and cervical cancer tissues. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44>

Статья поступила: 12.08.2018

Принята к печати: 30.08.2018

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-45-53

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКУТАННОЙ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ В ОБЕЗБОЛИВАНИИ РОДОВ

МАРОЧКО Т.Ю.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, ПАВЛОВСКАЯ Д.В.², КОНЧЕВСКАЯ Л.Г.², САПОЖКОВА Т.А.², ПРОСВЕТОВ М.С.²,
ЗЕЛЕНЦОВА О.Д.¹, ЧВАНОВА Е.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л. А. Решетовой», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

EFFICIENCY OF TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION IN ANESTHESIA DURING LABOR

TATIANA Y. MAROCHKO¹, NATALIA V. ARTYMK¹, DINA V. PAVLOVSKAYA², LARISA G. KONCHEVSKAYA²,
TATIANA A. SAPOZHKOVA², MIKHAIL S. PROSVETOV², OLESYA D. ZELENTOVA¹, ELIZAVETA A. CHVANOVA¹

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

²Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian
Federation

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность транскutanной электронейростимуляции (ТЭНС) в обезболивании родов.

Материалы и методы. В исследование «случай-контроль» включено 70 пациенток, которые были распределены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 35 женщин с применением транскutanной электронейростимуляции (ТЭНС) в обезболивании родов при доношенной беременности. Транскутанная электронейростимуляция в 1 периоде родов проводилась с использованием аппарата для транскutanной электронейростимуляции mamaTENS производства компании TensCare Ltd (Великобритания). Во вторую группу (сравнения) включены 35 женщин, которым была применена эпидуральная анестезия для обезболивания родов при доношенной беременности. Первичные исходы: степень удовлетворенности женщины от обезболивания и интенсивность болевого синдрома. Вторичные исходы: частота эпидуральной анестезии, оперативных родов и акушерского травматизма, продолжительность родов, перинатальные исходы.

Результаты. «Очень удовлетворены» обезболиванием 11 (34,3%) рожениц I группы и 23 (65,7%) пациенток II группы ($p=0,011$); «Не совсем удовлетворены» 6 (18,8%) и 1 (2,9%) женщин в I и II группах соответственно ($p=0,033$). Интенсивность болевого синдрома, при котором пациентки начинали использование TENS, составила $3,6 \pm 1,3$ балла (применена визуальная аналоговая шкала). Интенсивность болевого синдрома на фоне применения TENS снизилась у 7 (21,9%) рожениц, стабилизировалась на приемлемой интенсивности у 11 (34,4%) женщин, а у 14 (43,76%) рожениц значительно усилилась. Больше половины (56,3%) пациенток основной группы успешно использовали только TENS для обезболивания родов.

Вторичные исходы: не обнаружено достоверной разницы в следующих показателях в I и II группах соответственно: продолжительность родов – $380,48 \pm 188,88$ минут и $489 \pm 178,9$ минут ($p=0,706$), длительность безводного периода – $448,08 \pm 507,25$ и $485,4 \pm 311,2$ минут ($p=0,950$), средняя доза анестетика, используемая для обезболивания родов, – $79,28 \pm 44,79$ мл и $75,71 \pm 71,08$ мл ($p=0,966$), акушерский травматизм – 13 (40,6%) и 18 (51,4%) ($p=0,366$), об-

щая кровопотеря в родах – $245,7 \pm 107,8$ мл и $214,28 \pm 54,21$ мл ($p=0.795$), оценка новорожденного по шкале Аpgar на 1-й минуте жизни – $7,6 \pm 1,5$ и $7,7 \pm 0,7$ ($p=0,952$) и на 5-й минуте жизни – $8,74 \pm 1,64$ и $8,82 \pm 0,77$ баллов ($p=0.955$).

Заключение. TENS может обеспечить значимое облегчение боли во время родов. Не обнаружено влияния TENS на акушерские и пе-

ринатальные исходы. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными.

Ключевые слова: обезболивание родов, физические методы обезболивания, чрезкожная электроаналгезия, короткоимпульсная электроаналгезия, mamaTENS, «демедикализация» родов.

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for anesthesia during labor.

Materials and Methods. We consecutively included 35 patients who received TENS and 35 women who had epidural anesthesia during labor. We further evaluated patient satisfaction with anesthesia, pain intensity, frequency of cesarean or traumatic delivery, duration of labor, and adverse perinatal outcomes.

Results. Proportions of patients who were completely satisfied or unsatisfied with anesthesia significantly differed in those who received epidural anesthesia (65.7% and 2.9%, respectively) as compared to TENS (34.3% and 18.8%, respectively). Pain intensity for starting TENS was 3.6 ± 1.3 points according to Visual Analogue Scale. During TENS, pain intensity decreased in 7 (21.9%) patients, stabilized in 11 (34.4%) women and increased in 14 (43.76%) patients. No significant differences be-

tween TENS and epidural anesthesia were revealed in terms of duration of labor (380.48 ± 188.88 and 489 ± 178.9 minutes, respectively, $p = 0.71$), duration of anhydrous period (448.08 ± 507.25 and 485.4 ± 311.2 minutes, respectively, $p = 0.95$), average dose of anesthetic (79.28 ± 44.79 and 75.71 ± 71.08 mL, respectively, $p = 0.97$), prevalence of traumatic delivery (40.6% and 51.4%, respectively, $p = 0.37$), amount of blood loss (245.7 ± 107.8 ml and 214.28 ± 54.21 mL, respectively, $p = 0.80$), and Apgar scale at 1st minute (7.6 ± 1.5 and 7.7 ± 0.7 , respectively, $p = 0.95$) or 5th minute (8.7 ± 1.6 and 8.8 ± 0.8 , respectively, $p = 0.95$).

Conclusions. Despite limited efficiency, TENS does not increase risk of traumatic delivery and does not affect perinatal outcomes; hence, it can be considered as a promising anesthesia approach during labor.

Keywords: childbirth, labor, delivery, anesthesia, transcutaneous electrical nerve stimulation, epidural anesthesia, mamaTENS.

Введение

Большинство женщин считают боль в родах самой сильной болью, которую они испытывали когда-либо в жизни [1]. Боль вызывает психоэмоциональное напряжение и утомление, что способствует неблагоприятным исходам родов для матери и плода. Исследования с использованием визуальной аналоговой шкалы показывают, что каждая пятая пациентка характеризует боль в родах как «невыносимую», а 60% женщин – как «очень интенсивную» [2].

Однако индивидуальное восприятие боли и реакция на нее зависят от многих физиологических и социально-психологических факторов. Огромное значение придается принципам антепарнального ухода, специальному обучению рожениц и созданию у них положительной установки на роды. Женщины, чувствующие себя уверенно во время родов, готовы использовать различные методы борьбы с болью, у них чаще

наблюдается физиологическое течение родов. Наоборот, пациентки страдающие от повышенной тревожности, склонны к самоустраниению от участия в процессе родов [3].

Достижения в области понимания физиологии родовой боли привели к возможности обеспечить безопасное и эффективное обезболивание родов как немедикаментозными, так и медикаментозными методами. В последнее время можно отметить очевидную тенденцию к значительному увеличению использования фармакологической анальгезии. Однако способность практически всех препаратов, применяемых в анестезиологии, проникать через плацентарный барьер и оказывать воздействие на плод и новорожденного, является фактором, ограничивающим широкое применение медикаментозного обезболивания. Всемирная организация здравоохранения выступает за «демедикализацию родов».

В то же время данные опросов демонстрируют высокий интерес женщин к немедикаментозным методам обезболивания. К большому сожалению, в большинстве случаев информацию об этом они получают из интернет-источников (форумы, социальные сети), а не от непосредственного общения с медицинским персоналом [4].

Большинство методов нефармакологического обезболивания являются неинвазивными и безопасными для матери и плода, однако их эффективность остается неясной из-за ограниченного количества доказательств [5]. В то же время, немедикаментозные подходы связаны со снижением риска проведения эпидуральной аналгезии и более высокой степенью удовлетворенности женщины [6].

Среди нефармакологических методов особого внимания заслуживает чрескожная (транскutanная) электронейростимуляция (ЧЭНС/ТЭНС) или короткоимпульсная электроаналгезия. При многократном воздействии на рецепторный аппарат кожи низкочастотным импульсным током инактивируется болевая импульсация из патологических очагов. Помимо этого, ТЭНС способствует выделению эндорфинов и оказывает вазоактивное действие, в результате которого улучшается кровообращение в ишемизированных тканях. Для проведения процедуры две пары электродов размещаются на уровнях Th10-L1 и S2-S4, которые получают ноцицептивную информацию от матки и шейки матки.

Проведенные исследования показывают вариабельную эффективность ТЭНС – от значительной до ограниченной. В то же время отмечается высокая удовлетворенность женщин, использовавших ТЭНС и желание использовать этот метод в последующем. Не получено данных о негативном влиянии ТЭНС на акушерские и перинатальные исходы [7, 8].

Учитывая безопасность и неинвазивность методики ТЭНС, высокую удовлетворенность пациенток при её использовании, возможность роженицы самой контролировать боль и, в случае необходимости, перейти к фармакологическим методам обезболивания, обосновано использование транскutanной электронейростимуляции в родах.

Цель исследования

Оценить эффективность транскutanной электронейростимуляции (ТЭНС) в обезболивании родов.

Материалы и методы

Исследование «случай-контроль» проведено на базе ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» в 2018 г. Исследование соответствовало этическим стандартам Комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись: доношенная однoplодная беременность, отсутствие противопоказаний для родов через естественные родовые пути, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критериями невключения являлись показания к плановому кесареву сечению, высокий риск экстренного кесарева сечения в родах (прогнозируемое клиническое несоответствие), медицинские показания для проведения обезболивания родов методом длительной эпидуральной анестезии (ДЭА), отказ от участия в исследовании.

Критериями исключения являлись возникшие показания к экстренному кесареву сечению, дискоординация родовой деятельности, требующая применения длительной эпидуральной анестезии, отказ от участия в исследовании.

В исследование включено 70 пациенток, которые были распределены на 2 группы. Первую (основную) группу составили 35 женщин с применением транскutanной электронейростимуляции (ТЭНС) в обезболивании родов при доношенной беременности. Транскутанная электронейростимуляция в 1 периоде родов проводилась с использованием аппарата для транскutanной электронейростимуляции mamaTENS производства компании TensCare Ltd (Великобритания). Во вторую группу (сравнения) включены 35 женщин, которым была применена эпидуральная анестезия для обезболивания родов при доношенной беременности.

Первичные исходы оценивались на основании степени удовлетворенности женщины обезболиванием и степени выраженности болевого синдрома в родах. Для определения степени удовлетворенности женщины обезболиванием использован опросник, в котором пациентке предлагалось оценить результат примененного

Рисунок 1.
Социальный «портрет»
обследованных
пациенток

Figure 1.
Social features of the
patients



обезболивания родов следующими ответами: «очень удовлетворена», «удовлетворена», «не совсем удовлетворена», «не удовлетворена». Выраженность болевого синдрома определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ): пациентка проводила самооценку боли каждый час после начала регулярной родовой деятельности.

Оценка вторичных исходов включала сравнение в исследуемых группах следующих параметров: частоту применения ДЭА, частоту оперативных родов и акушерского травматизма, продолжительности родов и перинатальных исходов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11, с определением средней арифметической величины (M), ошибки средней величины (m) и относительных (%) величин, t-критерия Стьюдента .

Средний возраст женщин, принявших участие в исследовании, составил $31,2 \pm 4,9$ лет и $27,8 \pm 5,3$ лет соответственно в I и II группах ($p=0,672$). Социальный «портрет» пациенток не имел достоверных отличий (рисунок 1).

Большинство женщин были повторнобеременные: в I группе – 26 (74,3%), во II группе – 20 (57,1%) ($p=0,134$). Акушерско-гинекологический анамнез и соматический статус женщин исследуемых групп также достоверно не отличались (таблица 1).

У всех обследованных женщин беременность наступила спонтанно. Особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп не имели достоверных отличий (таблица 2).

Большая часть беременных I группы – 19 (54,3%) были госпитализированы до родов, во II группе родовая госпитализация проводилась достоверно реже – у 5(14,2%) женщин ($p=0,0004$).

Частота индукции родов в исследуемых группах не отличалась – 4(11,4%) и 6(17,1%) соответственно ($p=0,769$).

Большинство женщин предпочли роды без поддержки партнера – 33(94,3%) и 29(82,8%) соответственно ($p=0,149$).

Результаты

Степень общей удовлетворенности женщин исследуемых групп обезболиванием родов была сопоставима, однако «очень удовлетворенных» рожениц было достоверно больше в группе, использовавшей ДЭА, а «не совсем удовлетворенных» – больше в группе, использовавшей mamaTENS (рисунок 2).

При развитии регулярной родовой деятельности пациентки обеих групп проводили самооценку боли каждый час.

Выраженность болевого синдрома, при котором пациентки I группы начинали использование mamaTENS, составила $3,6 \pm 1,3$ балла согласно визуальной аналоговой шкале боли. Изменения интенсивности болевого синдрома на фоне применения mamaTENS отражены на рисунке 3.

Таким образом, большая половина 18 (56,3%) женщин I группы успешно использовали только mamaTENS для обезболивания родов, и лишь 14 (43,7%) рожениц основной группы потребовали проведения ДЭА.

Интенсивность болевого синдрома, при котором требовалось проведение ДЭА, у женщин

Акушерско-гинекологический анамнез пациенток <i>Obstetric and gynecological history</i>					
Признак <i>Feature</i>	I группа <i>TENS</i>		II группа <i>Epidural anesthesia</i>		P
	n	%	n	%	
Поздний выкидыш <i>Late miscarriage</i>	4	11,4	2	5,7	0,453
Внутриматочное вмешательство <i>Intrauterine intervention</i>	3	8,6	4	11,4	0,780
Миома матки <i>Uterine fibroid</i>	4	11,4	2	5,7	0,453
Аномалии развития матки <i>Uterine malformation</i>	1	2,8	2	5,7	0,544
Хирургическое лечение заболеваний шейки матки <i>Cervical surgeries</i>	2	5,7	1	2,8	0,544
Высокий паритет <i>Multiparity</i>	5	14,3	2	5,7	0,264
Акушерский травматизм в предшествующих родах <i>Traumatic delivery</i>	7	20	5	14,3	0,504

Таблица 1.
Акушерско-гинекологический анамнез и соматический статус обследованных пациенток

Table 1.
Obstetric and gynecological history and clinicopathological features of the patients

Соматический статус исследуемых пациенток <i>Clinicopathological features</i>					
Признак <i>Feature</i>	I группа <i>TENS</i>		II группа <i>Epidural anesthesia</i>		P
	n	%	n	%	
Гипертоническая болезнь <i>Arterial hypertension</i>	5	14,3	6	17,1	0,728
Заболевания почек <i>Kidney disorders</i>	3	8,6	7	20	0,191
Патология щитовидной железы <i>Thyroid disorders</i>	8	22,8	5	14,3	0,332
Патология желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>	5	14,3	5	14,3	1
Носительство хронических инфекций <i>Chronic infections</i>	27	77,2	23	65,7%	0,308

Таблица 2.
Особенности течения беременности у обследованных пациенток

Table 2.
Pregnancy complications in the studied groups

Особенности течения беременности <i>Pregnancy course</i>					
Осложнение <i>Complication</i>	I группа <i>TENS</i>		II группа <i>Epidural anesthesia</i>		P
	n	%	n	%	
Инфекционно-воспалительные заболевания <i>Infections</i>	16	45,7	14	40	0,612
Угроза выкидыша <i>Threatening miscarriage</i>	14	40	13	37,1	0,796
Задержка внутриутробного развития <i>Intrauterine growth restriction</i>	8	22,8	3	8,5	0,101
Преэклампсия <i>Pre-eclampsia</i>	5	14,3	4	11,4	0,704
Многоводие <i>Polyhydramnios</i>	3	8,5	1	2,8	0,358

исследуемых групп была сопоставима - $8,2 \pm 0,7$ баллов I группы и $8,4 \pm 0,7$ баллов во II группе ($p=0,840$). Перед проведением ДЭА раскрытие шейки матки также было одинаковым и составило $3,7 \pm 0,6$ см и $3,9 \pm 0,7$ см у женщин I и II групп соответственно ($p=0,829$).

У 3 (8,6%) пациенток I группы возникли критерии исключения из исследования – показания к экстренному кесареву сечению в связи с возникшей дискоординацией родовой деятельности, не подающейся медикаментозной коррекции. Все пациентки группы срав-

Рисунок 2.
Удовлетворенность пациенток исследуемых групп обезболиванием родов

Figure 2.
Patient satisfaction with anesthesia during labor



Рисунок 3.
Изменения интенсивности болевого синдрома на фоне применения электроаналгезии

Figure 3.
Changes in pain intensity during transcutaneous electrical nerve stimulation



нения завершили роды через естественные родовые пути.

Вторичные исходы у пациенток исследуемых групп представлены в **таблице 3**.

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в продолжительности родов у пациенток исследуемых групп, анализ показал наметившуюся тенденцию к укорочению продолжительности родов у пациенток I группы, применявших mamaTENS, в сравнении с пациентками I группы, использовавших ДПА, $-280,3 \pm 138,8$ мин и $462,3 \pm 148,3$ мин ($p=0,377$).

Та же тенденция обнаружена и в отношении продолжительности 2-го периода родов – $16,1 \pm 9,5$ мин и $22,3 \pm 9,3$ мин соответственно ($p=0,644$).

Обсуждение

Исследование проведено у повторнородящих женщин с достаточно высоким социально-экономическим статусом – подавляющее большинство проживали в городе, больше половины имели высшее образование и постоянную работу. Медицинских показаний для применения фармакологических методов обезболивания в родах у исследуемых пациенток не было. Обращает на себя внимание нежелание женщин использовать партнерскую поддержку в родах.

Полученные нами результаты показали, что TENS может обеспечить значимое облегчение боли во время родов. Каждая третья (34,3%) пациентка, использующая TENS, была «очень удовлетворена», а 46,9% женщин были «удовлетворены» предложенным методом обезболивания. Больше половины (56,3%) пациенток I группы успешно использовали только TENS для обезболивания родов. Полученные показатели удовлетворенности согласуются с литературными данными [6].

Лишь 43,7% пациенток, использовавших mamaTENS, потребовали в последующем фармакологическое обезболивание. Об отсроченном применении медикаментозной аналгезии у пациенток с TENS указали и Santana LS с соавт. [7].

Несмотря на отсутствие достоверных различий в общей продолжительности родов в исследуемых группах, выявлена тенденция к укорочению продолжительности родов у пациен-

Исходы <i>Outcomes</i>	I группа <i>TENS</i>	II группа <i>Epidural anesthesia</i>	P
Акушерский травматизм <i>Traumatic delivery</i>	13 (40,6%)	18 (51,4%)	0,366
Продолжительность родов, мин <i>Duration of labor, min</i>	380,48±188,88	489±178,9	0,706
Продолжительность 1-го периода родов, мин <i>First stage of labor, min</i>	351,88±195,45	503,8±147,6	0,537
Продолжительность 2-го периода родов, мин <i>Second stage of labor, min</i>	17,57±11,23	29,7±20,1	0,600
Продолжительность 3-го периода родов, мин <i>Third stage of labor, min</i>	4,62±1,45	4,7±0,4	0,948
Продолжительность безводного периода, мин <i>Duration of anhydrous period, min</i>	448,08 ±507,25	485,4 ± 311,2	0,950
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы <i>Apgar score at the 1st minute</i>	7,6 ±1,5	7,7±0,7	0,952
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы <i>Apgar score at the 5th minute</i>	8,74±1,6	8,82±0,7	0,955
Средняя доза анестетика, мл <i>Average dose of anesthetic, mL</i>	79,28±44,79	75,71±71,08	0,966
Объем кровопотери в родах <i>Amount of blood loss, mL</i>	245,7±107,8	214,28±54,21	0,795

Таблица 3.
Вторичные исходы у пациенток исследуемых групп

Table 3.
Perinatal outcomes in the study groups

ток, применявшим TENS, – 280,3±138,8 мин, по сравнению с пациентками, использовавшими ДПА, – 462,3 ± 148,3 мин ($p=0,377$), и продолжительности 2-го периода родов 16,1 ± 9,5 мин и 22,3 ± 9,3 мин ($p=0,644$).

Отсутствие влияния TENS на такие показатели, как длительность безводного периода ($p=0,950$), частота разрывов мягких тканей родовых путей ($p=0,366$), кровопотеря в родах ($p=0,795$), состояние новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте ($p=0,952$) и 5-й минуте ($p=0,955$) жизни согласуется с ранее проведенными исследованиями [8].

Выраженность болевого синдрома, при котором пациентки желали получить ДЭА, и степень раскрытия шейки матки при этом в исследуемых группах не отличались ($p=0,840$ и $p=0,829$).

Однако TENS не следует рассматривать как полную альтернативу эффективной эпидураль-

ной аналгезии. Не совсем удовлетворенных предложенным методом обезболивания женщин в основной группе было достоверно больше, чем в группе сравнения ($p=0,033$). Однако, если роженица не хочет прибегать к эпидуральной аналгезии или имеет противопоказания к ней, татаTens может быть безопасным методом обезболивания родов наряду с партнерской поддержкой.

Заключение

Полученные нами результаты показали, что TENS может обеспечить значимое облегчение боли во время родов. Больше половины (56,3%) пациенток успешно использовали только TENS для обезболивания родов.

Отрицательного влияния на состояние плода и на перинатальные исходы не зарегистрировано. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными.

Литература / References:

- Upryamova EYu, Krasnopol'sky VI, Shifman EM. Labor pain mechanisms. Russian Bulletin of Obstetrics and Gynecology. 2017; 17 (3): 15-20. Russian (Упрямова Е.Ю., Краснопольский В.И., Шифман Е.М. Механизмы реализации болевого синдрома в родах // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17 (3): 15-20).
- Solek-Pastuszka J, Zagrodnik-Ulan E, Bohatyrewicz R, Celewicz Z. Remifentanil for labour pain relief. Anaesthesiol Intensive Ther. 2015; 47 (1): 82-86. doi: 10.5603/AIT.2015.0008.
- Yadollahi P, Khalaginia Z, Vedadhir A, Ariashekouh A, Taghizadeh Z, Khormaei F. The study of predicting role of personality traits in the perception of labor pain. Iran J Nurs Midwifery Res. 2014; 19 (7, Suppl 1): S97-S102.
- Pilewska-Kozak AB, Klaudia P, Celina Ł-K, Beata D, Grażyna S, Magdalena B. Non-Pharmacological Methods of Pain Relief

- in Labor in the Opinion of Puerperae – A Preliminary Report. Ann Womens Health. 2017; 1 (1): 1005.
5. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (3): CD009234. doi: 10.1002/14651858.
 6. Chaillet N, Belaid L, Crochetière C, Roy L, Gagné GP, Moutquin JM, et al. Nonpharmacologic approaches for pain management during labor compared with usual care: a meta-analysis. Birth. 2014; 41 (2): 122-137. doi: 10.1111/birt.12103.
 7. Santana LS, Gallo RB, Ferreira CH, Duarte G, Quintana SM, Marcolin AC. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces pain and postpones the need for pharmacological analgesia during labour: a randomised trial. J Physiother. 2016; 62 (1): 29-34. doi: 10.1016/j.jphys.2015.11.002.
 8. Bedwell C, Dowswell T, Neilson JP, Lavender T. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour: a review of the evidence. Midwifery. 2011; 27 (5): e141-148. doi: 10.1016/j.midw.2009.12.004.

Сведения об авторах

Марочко Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск и анализ источников литературы, статистическая обработка данных, написание статьи.

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея, анализ источников литературы, написание статьи, окончательная правка.

Павловская Дина Владимировна, заведующая родовым отделением ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л. А. Решетовой», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: ведение пациенток.

Кончевская Лариса Георгиевна, врач акушер-гинеколог родового отделения государственного ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л. А. Решетовой», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: ведение пациенток.

Просветов Михаил Сергеевич, врач акушер-гинеколог родового отделения ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л. А. Решетовой», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: ведение пациенток.

Зеленцова Олеся Дмитриевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

Чванова Елизавета Анатольевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

Authors

Dr. Tatiana Y. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: analyzed the literature; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

Dr. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Dr. Dina V. Pavlovskaya, MD, Head of Labor and Delivery Unit, Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Dr. Larisa G. Konchevskaya, MD, Obstetrician-Gynecologist, Labor and Delivery Unit, Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Dr. Tatiana A. Sapozhkova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Labor and Delivery Unit, Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Dr. Mikhail S. Prosvetov, MD, Obstetrician-Gynecologist, Labor and Delivery Unit, Reshetova Kemerovo Regional Clinical Perinatal Center, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Dr. Olesya D. Zelentsova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

Dr. Elizaveta A. Chvanova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: collected and processed the data.

Корреспонденцию адресовать:

Марочки Татьяна Юрьевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
e-mail: marochko.2006.68@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Tatiana Y. Marochko,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
e-mail: marochko.2006.68@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Для цитирования:

Марочки Т.Ю., Артымук Н.В., Павловская Д.В.,
Кончевская Л.Г., Сапожкова Т.А., Просветов М.С.,
Зеленцова О.Д., Чванова Е.А. Эффективность транскutanной
электронейростимуляции в обезболивании родов.
Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-45-53>

For citation:

Tatiana Y. Marochko, Natalia V. Artymuk , Dina V. Pavlovskaya,
Larisa G. Konchevskaya, Tatiana A. Sapozhkova, Mikhail
S. Prosvetov, Olesya D. Zelentsova, Elizaveta A. Chvanova.
Efficiency of transcutaneous electrical nerve stimulation in
anesthesia during labor. Fundamental and Clinical Medicine. 2018;
3 (3): 88-92.<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-45-53>

Статья поступила: 24.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

Публикации Всемирной организации здравоохранения

Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities

Стандарты повышения качества помощи материам и новорожденным в учреждениях здравоохранения.

-Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2018 – 84стр.

Цели устойчивого развития ООН ставят амбициозные задачи в области охраны здоровья матерей, новорожденных и детей к 2030 г. Повышение качества медицинской помощи является фундаментальным принципом сокращения материнской и младенческой смертности. Для матери и ребенка период родов является критическим. Поэтому квалифицированная и качественная помощь на этом этапе сохраняет максимальное количество жизней и здоровья, как материам, так и детям. В настоящей публикации представлены стандарты качества оказания помощи материам и новорожденным. Разработка стандартов медицинской помощи и показателей качества является приоритетной задачей из-за отсутствия руководства ВОЗ в этой

области. Сформулированы 8 стандартов, по одному для каждого из основных видов помощи. Эти стандарты определяют, что требуется для того, чтобы достичь высококачественной медицинской помощи во время родов и как измерить улучшения для управления и мониторинга качеством медицинской помощи.

1 Полный текст на русском языке:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273031/978924451121_3-rus.pdf

На английском языке:

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249155/978924151121_6-eng.pdf?sequence=1

¹"Экспресс-информация Документационного центра Всемирной организации здравоохранения", июль, 2018г.

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-54-58

ФАКТОРЫ РИСКА ИНТРАНАТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛОДА

КРАВЧЕНКО Е.Н.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

ORIGINAL RESEARCH

RISK FACTORS OF BIRTH INJURY

ELENA N. KRAVCHENKO

Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644043), Russian Federation

Резюме

Цель. Выявить факторы риска, способствующие формированию интранатальных повреждений плода.

Материалы и методы. Проанализировано 262 наблюдения, включающие 131 случай родовой травмы новорожденного, имевший место в 2008–2016 гг. в г. Омске (основная группа). Группу сравнения формировали в виде выборки из историй родов методом паракопии (131 наблюдение родов без родовой травмы).

Результаты. Формированию интранатальных повреждений плода способствуют осложнения беременности (недоношенность – 45,0%, переношенность – 6,1%, плацентарная недостаточность – 19,1%, преэклампсия – 16,0%), экстрагенитальная патология (хроническая железодефицитная анемия – 15,3%), инфекции (32,1%), патология провизорных органов (6,9%), осложнения родов (дородовое излитие околоплодных вод – 42,0%, аномалии родовой деятельности – 11,5%). При анализе течения родов выявлены следующие факторы риска родовой травмы: дородовое излитие околоплодных вод (42,0% в

основной группе и 8,3% – в группе сравнения), длительный безводный период (18,3% и 3,1% соответственно). Аномалиями родовой деятельности роды осложнились у 11,5% женщин основной группы и лишь у 2,3% – в группе сравнения. Патология со стороны провизорных органов отмечена в 24,4% наблюдений в основной группе и в 3,8% – в группе сравнения: преждевременная отслойка плаценты – 14,5% и 2,3% соответственно, обвитие пуповины вокруг шеи плода – 9,2% и 1,5%; предлежание плаценты наблюдалось лишь в основной группе (1,5%).

Заключение. Факторами риска, способствующими формированию интранатальных повреждений плода, являются осложнения беременности (недоношенность, переношенность, плацентарная недостаточность, аномалии положения плода, крупный плод, анатомически узкий таз), экстрагенитальная патология, инфекции, перенесенные во время беременности, патология провизорных органов, осложнения родов.

Ключевые слова: родовая травма, интранатальные повреждения плода, факторы риска.

English ►

Abstract

Aim. To identify the risk factors of birth injury.

Materials and Methods. I retrospectively assessed 262 case histories of labor including 131 cases of birth injury occurred in Omsk during 2008-2016. The control group was formed as a sample of 131 healthy childbirths.

Results. Birth injury frequently occurred in pa-

tients with pregnancy complications, i.e. intrauterine infection (32.1%), placental abruption (14.5%), intrauterine hypoxia (9.2%), placental insufficiency (19.1%), pre-eclampsia (16.0%), preterm birth (45.0%), postterm pregnancy (6.1%), long anhydrous period (18.3%), premature rupture of membranes (42.0%), labor abnormalities (11.5%), and chronic iron deficiency anemia (15.3%).

Conclusions. Risk factors contributing to birth injury are complications of pregnancy (intrauterine infection, placental abruption, intrauterine hypoxia, placental insufficiency, pre-eclampsia, preterm birth, postterm pregnancy), delivery (long anhy-

drous period, premature rupture of membranes, labor abnormalities), and concomitant disorders (chronic iron deficiency anemia).

Keywords: birth injury, birth trauma, risk factors.

Введение

Проблема интранатальных повреждений плода, также как и родовой травмы (РТ) новорожденного, продолжает привлекать к себе пристальное внимание акушеров-гинекологов, неонатологов, детских невропатологов, патологоанатомов [1-4]. РТ находится в центре внимания акушеров еще и потому, что имеет место очевидная или кажущаяся управляемость патологии [5-6]. В то же время для акушеров риск РТ является побудительным фактором для расширения показаний к кесареву сечению. Исследования Майсеенко Д.А. и соавт. убедительно показали, что повреждение спинного мозга плода встречается в родах намного чаще, чем диагностируется [7]. В то же время черепно-мозговая травма возникает в периоде изgnания плода и не зависит от действий врача-акушера. Некоторые авторы считают, что аналогичные травмы должны расцениваться, как несчастный случай в родах [5]. На формирование интранатальных повреждений плода оказывают влияние экстрагенитальная патология у беременных, частота осложнений гестации и родов [8, 9]. Параллельно происходит совершенствование методов диагностики заболеваний новорожденных, в том числе РТ, связанное с внедрением в неонатальную практику современной диагностической аппаратуры [10].

Цель исследования

Выявить факторы риска, способствующие формированию интранатальных повреждений плода.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование «случай-контроль». Проанализировано 262 наблюдения, включаяющих 131 случай РТ новорожденного, имевший место в 2008–2016 гг. в г. Омске (основная группа). Группу сравнения формировали в виде выборки из историй родов методом паракопии (131 наблюдение родов без родовой травмы). Использовались амбулаторные карты беременных, истории родов и истории но-

ворожденных, специально разработанные карты экспертной оценки случая перинатальной смертности. Статистический анализ данных проводился с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017–640–0000106–57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Оценка статистической значимости полученных результатов проводилась с учетом критерия достоверности t-Стьюдента и применением непараметрических критериев, в частности критериев соответствия и Фишера.

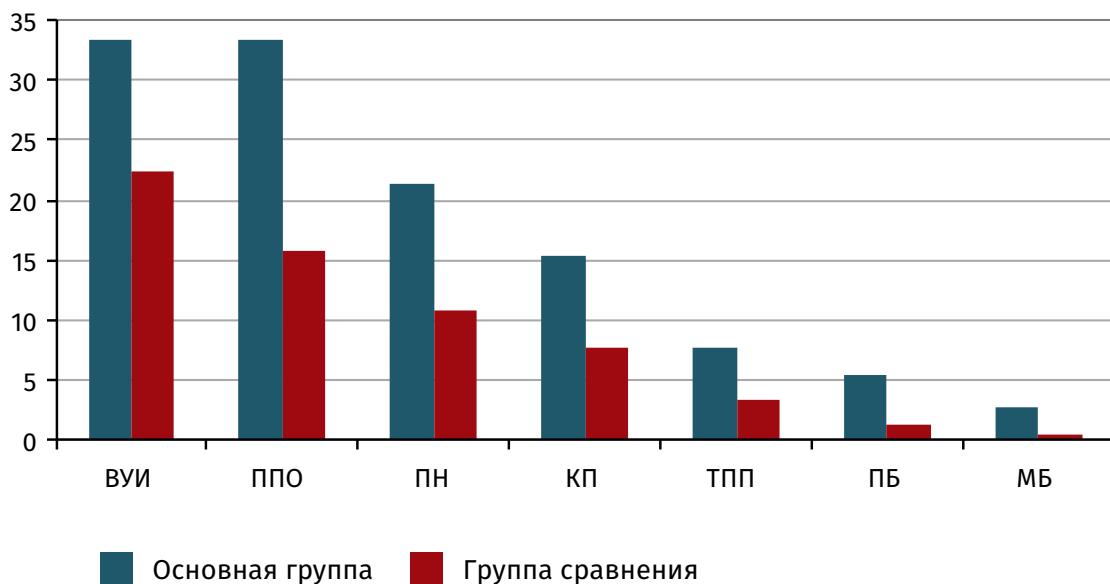
Результаты и обсуждение

Наиболее значимыми факторами, приводящими к интранатальным повреждениям плода, были сроки гестации. Так, в основной группе недоношенность наблюдалась в 45,0% случаев, переношенность – в 6,1%; в то время как в группе сравнения – в 3,8% ($p<0,001$) и 1,5% ($p<0,05$) соответственно. Одну из главенствующих ролей среди факторов риска РТ имела хроническая плацентарная недостаточность – 19,1% (в группе сравнения – 6,1%; $p<0,001$) (рисунок 1).

При этом в 15,3% наблюдений основной группы были подтверждены гипоксия плода с нарушением маточно-плацентарного кровотока и в 3,8% – синдром задержки развития плода (ЗРП). В группе сравнения гипоксия плода составила 1,5% ($p<0,001$), ЗРП – 1,5% ($p>0,05$). Презклампсия диагностирована у 16,0% беременных основной группы и у $8,3\pm2,4\%$ – группы сравнения ($p=0,02$), хроническая железодефицитная анемия – у 15,3% и у 7,6% ($p=0,04$) соответственно. Другие экстрагенитальные заболевания выявлены у 18,3% наблюдавшихся основной группы и у 11,5% – группы сравнения ($p>0,05$). Аномалии положения плода наблюдались у 9,2% рожениц основной группы и у 1,5% группы сравнения ($p=0,006$): тазовые предлежания – у 6,1% и 1,5% соответственно ($p=0,043$), поперечное положение наблюдалось лишь в основной группе (3,1%). Крупный плод имел место в 6,9% наблюдений основной групп-

Рисунок 1.
Осложнения гестации у женщин, дети которых получили родовую травму. ВУИ – внутриутробная инфекция, ППО – патология провизорных органов (короткая пуповина, обвитие пуповины вокруг шеи плода, отслойка плаценты), ПН – плацентарная недостаточность, КП – крупный плод, ТПП – тазовое предлежание плода, ПБ – перенашивание беременности, МБ – многоплодие.

Figure 1.
Pregnancy-related risk factors of birth injury. IF is for intrauterine infection, PA is for placental abruption, IH is for intrauterine hypoxia, PI is for placental insufficiency, LF is for large fetus, PP is for postterm pregnancy, MB is for multiple birth.



пы и в 1,5% – группы сравнения ($p=0,03$). Анатомически узкий таз подтвержден у 5,3% рожениц, дети которых получили РТ. Значительное число случаев внутриутробной инфекции, диагностированной в антенатальном периоде, отмечено в основной группе (32,1%), 8,3% – в группе сравнения ($p<0,001$). При этом цитомегаловирусная инфекция и вирус простого герпеса выявлены у 16,7% беременных основной группы и у 3,1% – группы сравнения ($p<0,001$), токсоплазмоз и сифилис – у 7,8% и у 1,5% соответственно ($p<0,001$). Другие инфекции наблюдались в 9,2% основной группы и в 2,3% группы сравнения ($p=0,009$). Клиническими проявлениями внутриутробной инфекции были рецидивирующая угроза прерывания беременности (11,5% в основной группе и 1,5% в группе сравнения; $p=0,001$), изменения количества и качества околоплодных вод отмечены в 6,9% и 1,5% соответственно исследуемым группам ($p=0,03$).

При анализе течения родов констатировано немаловажное значение таких факторов риска родовой травмы новорожденного, как дородовое излитие околоплодных вод (42,0% в основной группе и 8,3% в группе сравнения; $p<0,001$), длительный безводный период (18,3% и 3,1% соответственно; $p<0,001$). Данная патология чаще сочеталась с родостимуляцией окситоцином (19,8% в основной группе и 6,1% в группе сравнения; $p<0,001$). Аномалиями родовой деятельности роды осложнились у 11,5% женщин, родивших детей с РТ, и лишь у 2,3% – в группе сравнения ($p = 0,002$). Асинклитическое вставление го-

ловки плода выявлено у 1,5% рожениц основной группы, низкое поперечное стояние стреловидного шва – у 1,5%. В группе сравнения разгибательных вставлений головки плода не наблюдалось. Патология со стороны провизорных органов отмечена в 24,4% наблюдений основной группы и в 3,8% – группы сравнения ($p<0,001$): преждевременная отслойка плаценты – 14,5% и 2,3% соответственно ($p<0,001$), обвитие пуповины вокруг шеи плода – 9,2% и 1,5% ($p=0,007$); предлежание плаценты наблюдалось лишь в основной группе (1,5%).

Акушерские пособия и родоразрешающие операции выполнялись в основной группе в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (19,1% и 6,0%; $p<0,001$). Пособия по Цовьянину при ягодичном предлежании плода оказаны 4,6% рожениц основной группы и 1,5% – группы сравнения ($p>0,05$); кесарево сечение выполнено 14,5% женщин основной группы и 4,5% – группы сравнения ($p=0,003$). Все операции произведены в экстренном порядке. Некоторые трудности наблюдались при выведении головки недоношенного плода и высоком ее расположении над входом в малый таз, при этом необоснованно выполнялся поперечный разрез в нижнем маточном сегменте (3,8%). Вакуум-экстракция плода выполнялась в 1 наблюдении (0,8%) основной группы. Эпизиотомия была произведена лишь в $13,0\pm2,9\%$ наблюдений основной группы и в $10,7\pm2,7\%$ – группы сравнения ($p > 0,05$).

Проведенный анализ и полученные сведения не опровергают общепризнанного мнения о роли механических препятствий в формировании родовой травмы, возникающих при несоответ-

ствии между размерами плода и костного таза (клинически и анатомически узкий таз). Факторами риска родовой травмы остаются аномалии положения и вставления головки плода. По результатам нашего исследования, неправильные положения плода отмечены у 9,2% рожениц, новорожденные которых получили РТ. Кесарево сечение выполнено 14,5% женщин, дети которых получили интранатальные повреждения. Также анализ показал, что в основной группе статистически значимо преобладали юные первородящие и «возрастные» (старше 30 лет), чаще наблюдалась пациентки с экстрагенитальной патологией.

Определенное значение в исходе родов для плода имела патология провизорных органов (обвитие пуповины вокруг шеи плода), которая наблюдалась в основной группе в 2,1 раза чаще, чем в группе сравнения. Таким образом, экстрагенитальный фон здоровья беременных, отягощенный акушерский анамнез и осложнения гестации в основной группе встречались чаще, чем в группе сравнения. Ведущим фактором в формировании травматических повреждений плода было несвоевременное излитие околоплодных вод, которое наблюдалось достоверно чаще в основной группе в виде дородово-

го и раннего излития околоплодных вод, а также амниотомии. Существенное значение имело состояние «зрелости» шейки матки в момент излития вод: при незрелой шейке матки увеличивалась доля развития аномалий родовой деятельности. Часто встречающимся осложнением родов были аномалии родовой деятельности, проявляющиеся слабостью, дискоординацией родовой деятельности и стремительными родами. Частота медикаментозного родовозбуждения в основной группе была чаще. Кесарево сечение произведено одинаково часто в обеих группах, однако в основной группе абдоминальное родоразрешение было запоздальным (3,3%) и чаще проводилось на фоне интранатального страдания плода.

Заключение

Факторами риска, способствующими формированию интранатальных повреждений плода, являются осложнения беременности (недоношенность, переношенность, плацентарная недостаточность, аномалии положения плода, крупный плод, анатомически узкий таз), экстрагенитальная патология, инфекции, перенесенные во время беременности, патология провизорных органов, осложнения родов.

Литература / References:

1. Kravchenko EN, Lopushanskiy VG, Bashmakova NV. The role of prediction of antenatal risk factors. *Obstetrics and Gynecology*. 2008; (3): 57-61. Russian (Кравченко Е.Н., Лопушанский В.Г., Башмакова Н.В. Роль прогнозирования интранатальных факторов риска // Акушерство и гинекология. 2008. № 3. С. 57-61).
2. Gabchenko AK, Utaganova GH. Some pathomorphological changes in newborn babies who died due to the traumas of cervical part of spinal cord and spine during delivery. *Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin*. 2010; (2): 13-18. Russian (Габченко А.К., Утаганова Г.Х. Некоторые патоморфологические изменения у умерших новорожденных с родовой травмой шейного отдела позвоночника и спинного мозга // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2010; № 2. С. 13-18).
3. Zelepukina D. Difficulties in diagnosing birth trauma in newborns: spinal stroke. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017; 7 (5): 722-724. Russian (Зелепукина Д.Н. Трудности диагностики родовой травмы у новорожденного: спинальный инсульт // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. Т. 7, № 5. С. 722-724).
4. Kravchenko YeN. Risk factors of birth trauma. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; (3): 10-13. Russian (Кравченко Е.Н. Факторы риска родовой травмы // Акушерство и гинекология. 2007. № 3. С. 10-13).
5. Parilov S, Plahotnikov A, Sokolova Z. Forensic medicine aspects of diagnostics of the birth trauma of nervous system. *Medical Expertise and Law*. 2014; (4): 24-26. Russian (Парилов С.Л., Плахотников А.В., Соколова З.Ю. Судебно-медицинские аспекты диагностики родовой травмы нервной системы // Медицинская экспертиза и право. 2014. № 4. С. 24-26).
6. Surkov DN, Kapustina OG, Duka IG, Usenko TV, Ivanov DO. Post mortem diagnosis of cerebellar tentorium birth injury in full term newborn with severe broncho-pulmonary dysplasia. *Translational Medicine*. 2012; 4 (15): 42-46. Russian (Сурков Д.Н., Капустина О.Г., Дука И.Г., Усенко Т.В., Иванов Д.О. Посмертная диагностика родовой травмы: надрыв намета мозжечка у доношенного новорожденного с тяжелой бронхолегочной дисплазией // Трансляционная медицина. 2012. № 4 (15). С. 42-46).
7. Maisseenko DA, Polonskaya OV. Birth injury: the problem of obstetrics and neonatology. *Russian Medical Journal*. 2016; 24 (15): 998-1000. Russian (Майсеенко Д.А., Полонская О.В. Родовая травма новорожденного: проблема акушерства и неонатологии // РМЖ. 2016. Т. 24, № 15. С. 998-1000).
8. Ratner AYu. *Neurology of Newborns: Short-Term Period and Late Complications*. Moscow: Binom, 2005. 386 p. Russian (Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. Москва: Бином, 2005. 386 с.).
9. Forensic Examination of the Birth Trauma of Newborns: Biomechanics and Diagnostics. Klevno VA [Ed]. Moscow: SME Association, 2015. 186 p. Russian (Судебно-медицинская экспертиза родовой травмы новорожденных: биомеханика и диагностика / под ред. В.А. Клевно. Москва: Ассоциация СМЭ, 2015. 186 с.).

10. Shevtsova TI. Intracranial birth injury of newborns. Child's Health. 2015; 1 (60): 163-167. Russian (Шевцова Т.И. Вну-

тричерепная родовая травма новорожденных // Здоровье ребенка. 2015. № 1 (60). С. 163-167).

Сведения об авторах

Кравченко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия.

Корреспонденцию адресовать:

Кравченко Елена Николаевна
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Для цитирования:

Кравченко Е.Н. Факторы риска интранатальных повреждений плода. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-54-58>

Статья поступила: 03.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

Authors

Prof. Elena N. Kravchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Corresponding author:

Dr. Elena N. Kravchenko,
12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russian Federation
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Acknowledgements: there was no funding for this article.

For citation:

Elena N. Kravchenko. Risk factors of birth injury. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-54-58>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-59-64

ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ, ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

НОВИКОВА О.Н.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES AFTER LABOR INDUCTION

OKSANA N. NOVIKOVA

Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель. Изучить особенности течения беременности и родов, состояния новорожденных при индуцированных родах.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай – контроль» 216 историй родов и историй развития новорожденных за 2016 год по данным родильного дома № 1 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского». Основную (первую) группу составили 108 женщин и их новорожденные с индуцированными родами, группу контроля (вторую) – 108 женщин и их новорожденные с самопроизвольными родами. Критерии включения в основную группу: срок беременности 37–41 неделя беременности, индукция родов, однoplодная беременность. Критерии исключения из основной группы: недоношенная беременность любого срока, наличие заболеваний или состояний матери и плода, заведомо предполагающих абдоминальное оперативное родоразрешение.

Результаты. Показаниями для родовозбуждения явились обострение соматической патологии у 42 пациенток (38,88%), преэклампсия, устойчивая к консервативному лечению, – у 33 (30,55%) пациенток; преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие регулярной родовой деятельности при доношенной беременности – у 16 (14,81%) пациенток, перенощенная беременность – у 27 (25,0%) пациенток.

При оценке по шкале Е.Н. Bishop до 6 баллов шейку матки оценивали как «незрелую», 6–8 баллов – «недостаточно зрелую», более 8 баллов – «зрелую». «Незрелая» шейка матки была у 10 беременных (9,26%), «недостаточно зрелая» – у 27 (25,0%) и «зрелая» – у 69 (63,88%).

У 10 (9,26%) пациенток во время беременности по результатам ультразвукового исследования была выявлена низкая плацентация, у 12 (11,11 %) – нарушенное количество околоплодных вод; у 29 плодов (26,85%) выявлены кардиотокографией (КТГ) нарушения по типу пограничных состояний деятельности сердца.

Наиболее частыми осложнениями в родах в основной группе были родовой травматизм $OR=7,857$ (4,155–14,856), $p=0,038$, аномалии родовой деятельности $OR=13,549$ (4,625–39,693), $p=0,045$, в том числе слабость родовой деятельности $OR=12,793$ (2,918–56,080), $p=0,048$, дискоординированная родовая деятельность в первой группе $OR=19,989$ (2,609–153,129), $p=0,013$.

Заключение. Установлено, что индуцированные роды достоверно чаще вызывают увеличение кровопотери, частоту возникновения аномалий родовой деятельности, травматизм родовых путей, время пребывания новорожденного в стационаре.

Ключевые слова: индуцированные роды, исходы родов, осложнения родов, методы индукции.

English ►

Abstract

Aim. To study the course of pregnancy and labor in patients with labor induction.

Materials and Methods. I retrospectively reviewed 216 case histories of women admitted to Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital in 2016, half of which ($n = 108$) experienced labor induction. Inclusion criteria were 37-41 weeks of gestation, induced labor, and singleton pregnancy. Exclusion criteria were preterm birth and cesarean section.

Results. Indications for labor induction included exacerbation of somatic disorders (42/108, 38.9%), pre-eclampsia (33/108, 30.6%), postterm pregnancy (27/108, 25.0%), and premature rupture of membranes (16/108, 14.8%) patients. Out of 108 patients with induced labor, only 10 (9.3%) patients had Bishop's score < 6

while 69 (63.9%) patients had Bishop's score ≥ 8 . Further, 10 (9.3%) patients with induced labor had placenta previa, 12 (11.1%) were diagnosed with oligohydramnios or polyhydramnios, and 29 (26.9%) women had impaired fetal heart rate. The most common complications of induced as compared to non-induced labor were traumatic delivery ($OR=7,857$ (4,155-14,856), $p=0,038$) and labor abnormalities $OR=13,549$ (4,625-39,693), $p=0,045$ including weak uterine contractions ($OR=12,793$ (2,918-56,080), $p=0,048$, and abnormal uterine activity ($OR=19,989$ (2,609-153,129), $p=0,013$).

Conclusions. Labor induction is associated with traumatic delivery and higher risk of labor abnormalities.

Keywords: labor induction, labor complications, traumatic delivery, labor abnormalities.

Введение

Несмотря на интенсивное изучение индуцированных родов, в литературе нет единой позиции относительно их безопасности и эффективности. Наряду с исследованиями, показывающими улучшение исходов беременности и родов в случае применения индукции, существуют противоположные мнения, в которых отмечено увеличение частоты кесарева сечения и применения инструментальных пособий при родах [1-4]. В свете разноречивости и разрозненности данных литературы Американская ассоциация акушеров-гинекологов регламентирует применение индуцированных родов только в случае, если риск родоразрешения для матери и плода ниже, чем пролонгирование беременности [5]. По данным американского и канадского национальных статистических центров, доля индуцированных родов в Северной Америке составляет более 20% [6]. В Российской Федерации этот показатель колеблется от 5% до 18% [7].

Неблагоприятное влияние на здоровье матери и ее новорожденного могут оказывать осложнения беременности (презклампсия, фетоплацентарная недостаточность, иммунологический конфликт по резус-фактору, перенашивание), крупные размеры плода, особенно в сочетании с анатомическим сужением таза беременной, экстрагенитальные заболевания женщины [8]. В связи с этим для обеспечения безопасного материнства, рождения живого, здорового ребенка нередко приходится решать

вопрос о необходимости досрочного родоразрешения. Одним из возможных путей решения данной проблемы являются индуцированные роды [2].

Индукция родов (родовозбуждение, программируемые роды) – искусственная стимуляция начала родового процесса до спонтанного развития родовой деятельности. Показаниями к родовозбуждению являются: преэклампсия при отсутствии эффекта от консервативного лечения, перенашивание (срок гестации более 42 недель), программируемые роды у беременных высокой группы перинатального риска, заболевания матери, при которых пролонгирование беременности приведет к перинатальной и материнской заболеваемости и смертности (сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия и др.), мертвый плод, резус-сенсибилизация и гемолитическая болезнь плода [6].

В настоящее время предложены различные методики родовозбуждения: амниотомия, отслаивание плодных оболочек с последующей амниотомией и стимуляцией внутривенно капельно утеротониками (окситоцин, простагландин E2), интрацервикальное и интравагинальное введение простагландин-E2-геля, внутривенное капельное введение простагландина E2 при преждевременном излитии околоплодных вод [9-11].

Согласно литературным данным, амниотомия с последующим внутривенным капельным введением окситоцина с целью родовозбуждения при «зрелой» шейке матки сопровождается

ся укорочением времени продолжительности родов за счет уменьшения латентного периода, увеличением частоты децелераций сердечного ритма плода и, соответственно, увеличением частоты оперативного родоразрешения [1, 12-14].

По мнению ряда исследователей, при проведении индуцированных родов наблюдается значительное снижение частоты кесарева сечения – до 4,0% [9].

В каждом случае необходимо проводить выбор метода индукции родов индивидуально, с учетом состояния шейки матки, срока беременности, внутриутробного состояния плода, показаний и противопоказаний [11, 15].

Проведение индуцированных родов должно заключаться в целенаправленной дородовой подготовке, достижении «зрелых» родовых путей, родовозбуждении путем амниотомии, наблюдении за развитием родовой деятельности с возможной ее регуляцией путем введения утеротонических средств под строгим аусcultативным, кардиотокографическим и допплерометрическим контролем [9].

Индуцированные роды достоверно чаще вызывают кровотечения, увеличивают частоту возникновения аномалий родовой деятельности, увеличивают время пребывания новорожденного в стационаре, ухудшают неврологический статус новорожденных [2, 3].

Цель исследования

Изучить особенности течения беременности и родов, состояния новорожденных при индуцированных родах.

Материалы и методы

Было проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» 216 историй родов и историй развития новорожденных за 2016 год по данным родильного дома № 1 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского». Основную (первую) группу составили 108 женщин и их новорожденные с индуцированными родами, группу контроля (вторую) – 108 женщин и их новорожденные с самопроизвольными родами. Оценивали эффективность различных методов родовозбуждения, исход родов, их длительность, величину кровопотери в родах, частоту возникновения аномалий родовой деятельности, состояние здоровья новорожденного.

Критерии включения в основную группу: срок беременности 37-41 неделя, индукция родов, однoplодная беременность. Критерии исключения из основной группы: недоношенная беременность менее 36 недель, наличие заболеваний или состояний матери и плода, заведомо предполагающих абдоминальное оперативное родоразрешение.

Критерии включения в группу контроля: срок беременности 37-41 неделя, самопроизвольное начало родовой деятельности, однoplодная беременность. Критерии исключения из группы контроля: недоношенная беременность сроком менее 36 недель, дородовое излитие околоплодных вод, наличие заболеваний или состояний матери и плода, заведомо предполагающих абдоминальное оперативное родоразрешение.

Обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (модуль BasicStatistic/Tables). Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали t-тест (модуль «Основная статистика/Таблицы», «Различие между двумя пропорциями» программы Статистика 6.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин I группы составил $29 \pm 2,5$ лет, II группы – $28 \pm 2,5$ лет ($p=0,39$). Наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были угрожающее прерывание беременности (23,2% и 16,6% соответственно, $p=0,34$), обострение соматической патологии (16,06% и 7,4%, $p=0,026$), преэклампсия (28,1% и 12,03%, $p=0,30$), патология плодных оболочек /маловодие и многоводие (14,4% и 11,1%, $p=0,20$), инфекционный процесс (16,5% и 14,8%, $p=0,52$).

Показаниями для родовозбуждения явились обострение соматической патологии у 42 пациенток (38,88%), преэклампсия, устойчивая к консервативному лечению, – у 33(30,55%) пациенток; преждевременное излитие околоплодных вод и отсутствие регулярной родовой деятельности при доношенной беременности – у 16 (14,81%) пациенток, перенощенная беременность – у 27 (25,0%) пациенток.

Перед родовозбуждением учитывали степень «зрелости» шейки матки по шкале

E.H. Bishop. Определяли положение шейки матки по отношению к оси таза, длину и консистенцию шейки матки, раскрытие наружного зева, местоположение предлежащей части плода. При оценке по шкале E.H. Bishop до 6 баллов шейку матки оценивали как «незрелую», 6-8 баллов – «недостаточно зрелую», более 8 баллов – «зрелую». «Незрелая» шейка матки была у 10 беременных (9,26%), «недостаточно зрелая» – у 27 (25,0%) и «зрелая» – у 69 (63,88%).

Перед решением вопроса о необходимости индукции родов и методе ее проведения оценивали также состояние плода (ультразвуковое исследование, кардиотокография, допплерометрия), соответствие размеров таза матери и головки плода, уточняли срок гестации, брали информированное согласие беременной на проведение родовозбуждения соответствующим методом.

По результатам ультразвукового исследования, кардиотокографии, допплерометрии получены следующие данные: у 10 (9,26%) женщин во время беременности по результатам ультразвукового исследования была выявлена низкая плацентация, у 12 (11,11%) – нарушенное количество околоплодных вод; у 29 плодов (26,85%) выявлены нарушения кардиотокографии по типу пограничных состояний деятельности сердца, допплерометрия нарушений маточно-плацентарного и плодового-плацентарного кровотока не выявила.

В родах проводилось постоянное кардиомониторное наблюдение за состоянием плода и сократительной активностью матки, в активную fazу проводили адекватное обезболивание и профилактику острой гипоксии плода.

Амниотомия была проведена 83 (76,85%) беременным при «зрелой» шейке матки, из них у 28 (25,92%) развилась хорошая родовая деятельность, у 52 (48,15%) потребовалось родовозбуждение путем внутривенного капельного введения окситоцина, при этом в 8 случаях (7,41%) оно оказалось неэффективным. Следует отметить, что у 34 (31,48%) пациенток этой группы роды закончены оперативным вмешательством, показанием к которому явилось: отсутствие эффекта от родовозбуждения у 13 из 34 (38,24%) женщин, слабость родовой деятельности – у 7 (20,59%), дискоординация родовой деятельности – у 10 (29,41%), острая гипоксия плода – у 4 (11,76%).

При родовозбуждении простагландинами Е2 (интрацервикально и интравагинально) в слу-

чае «незрелой» и «недостаточно зрелой» шейки матки (37 пациенток) полный эффект был получен у 16 (43,24%) пациенток, частичный – у 15 (40,54%), отсутствие эффекта – у 6 (16,22%). При этом роды закончились оперативным путем у 5 (13,51%) пациенток.

Наиболее частыми осложнениями в родах в основной группе были родовой травматизм OR=7,857 (4,155-14,856), p=0,038, и аномалии родовой деятельности OR=13,549 (4,625-39,693), p=0,045, в том числе слабость родовой деятельности OR=12,793 (2,918-56,080), p=0,048, дискоординированная родовая деятельность OR=19,989 (2,609-153,129), p=0,013.

Средняя кровопотеря в родах у родильниц основной группы составила 320,6±44,2 мл, контрольной группы – 264,7±37,4 мл, p=0,510. Длительность безводного промежутка при индуцированных родах составила 9,8±2,4 ч, при спонтанных родах – 3,9±2,2 ч, p=0,030. Увеличение средней продолжительности безводного промежутка не привело к увеличению частоты гнойно-септических осложнений в основной группе. Послеродовый период у пациенток основной и контрольной групп протекал без осложнений.

В основной группе родилось 85 доношенных детей и 23 ребенка, рожденных на пограничном сроке 37 недель, отнесенных неонатологом к недоношенным; в контрольной – 108 детей, рожденных в срок. Антропометрические данные доношенных детей в основной группе достоверно превышали таковые в контрольной: масса тела в среднем составила 3440,6±425,6 г и 3250,1±364,9 г соответственно, p=0,04, длина – 51,3±3,1 см и 48,5±5,5 см, p=0,042, что связано с увеличением числа крупных плодов при индуцированных родах. Оценка ребенка по шкале Апгар в основной группе составила 7,6±0,7 баллов, в группе контроля – 8,7±1 баллов, p=0,038. Неонatalный период осложнился церебральной ишемией в первой группе у 41 (34,4%) ребенка, во второй – у 11 (10,2%) детей, p=0,045; синдромом формирующихся двигательных нарушений в первой группе – у 38 (32,6%), во второй – патология отсутствовала; кривошеей в основной группе – у 2 (6,05%), во II группе – не отмечалось.

При гистологическом исследовании плацент достоверно чаще в основной группе встречалась полнокровие сосудов плаценты – в 15 (13,88%) плацентах, инфаркты – в 9 (8,33%) плацентах, во второй группе таких патоло-

гий не наблюдалось, а воспалительные изменения (хориамнионит, децидуит) – в 7 (6,48%) плацентах в первой группе, а во второй – 10 (9,26%), $p=0,05$.

Заключение

Установлено, что проведение индуцирован-

ных родов увеличивает кровопотерю, частоту возникновения аномалий родовой деятельности, травматизма родовых путей, время пребывания новорожденного в стационаре. Эффективность метода индукции родов зависит от «зрелости» шейки матки, срока беременности, состояния плода.

Литература / References:

- Muhametova EE, Kzylbaeva M, Kanatova M, Kenesbaeva N, Nurbolatkizi A, Temirbekov A. Analysis of the outcomes labor induction depending on the method INDUCTION. Vestnik KazNNU. 2016; (1): 26-27. Russian (Мухаметова Э.Е., Кзылбаева М., Канатова М., Кенесбаева Н., Нурболаткызы А., Темирбеков А. Анализ исходов индуцированных родов в зависимости от методов индукции // Вестник КазНМУ. 2016. № 1. С. 26-27).
- Bettiher OA, Zazerskaya IE, Popova PV, Kustarov VN. A comparison of the clinical outcomes of induced and spontaneous labour in patients with gestational diabetes. Diabetes mellitus. 2016; 19 (2): 158-163. Russian (Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В., Кустаров В.Н. Исходы индуцированных родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2016. Т. 19 № 2. С. 158-163).
- Blagodarniy GV, Mozgovay EV. Efficacy and safety of labor induction methods using prostaglandin E1. J Obstetrics and Womens's Diseases. 2017; 66 (1): 9-20. Russian (Благодарный Г.В., Мозговая Е.В. Оценка эффективности и безопасности методов родовозбуждения с применением простагландинов Е1 // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66, № 1. С. 9-20).
- Baev OR, Rumyantseva VP, Tysyachnyu OV, Kozlova OA, Sukhikh GT. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 217: 144-149. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038.
- Beksltanova MU, Tanyshova GA, Kinayatova ShK. The influence of methods of labour induction on maternal and perinatal outcomes Science and Healthcare. 2015; (5): 42-51. Russian (Бексултанова М.У., Танышева Г.А., Кинаятова Ш.К. Влияние методов индукции родов на материнские и перинатальные исходы родов // Наука и здравоохранение. 2015. № 5. С. 42-51).
- Naumov A.D., Podgurskaya K.V., Krishtal V.S., Kosinets M.V. A comparative analysis of the ways to prepare the cervix for labor and birth outcome. Features of application of Mifepristone for the preparation of the cervix for childbirth. Young Scientist. 2016; 10 (114): 517-520. Russian (Наумов А.Д., Подгурская К.В., Кришталь В.С., Косинец М.В. Сравнительный анализ способов подготовки шейки матки к родам и исход родов. Особенности применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам // Молодой ученый. 2016. № 10 (114). С. 517-520).
- Baev OR, Rumyantseva VP, Tysyachny OV, Kozlova OA, Sukhikh GT. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 217: 144-149. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038.
- Bayev OR, Rumyantseva VP, Kan NE, Tetruashvili NK, Tyutyunnik VL, Hodzhayeva ZS, et al. Preparation of a neck of a uterus for childbirth and rodovozbuzhdeniye: clinical protocol. Obstetrics and gynecology. 2012; (S4-2): 14-23. Russian (Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С. и др. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол // Акушерство и гинекология. 2012. № S4-2. С. 14-23.)
- Faucett AM, Daniels K, Lee HC, El-Sayed YY, Blumenfeld YG. Oral misoprostol versus vaginal dinoprostone for labor induction in nulliparous women at term. J Perinatol. 2014; 34 (2): 95-99. doi: 10.1038/jp.2013.133.
- Sister Morning Star. The times and tools of induction. Midwifery Today Int Midwife. 2013; (107): 15-18.
- Ashwal E, Hadar E, Chen R, Aviram A, Hiersch L, Gabbay-Beniziv R. Effect of fetal gender on induction of labor failure rates. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30 (24): 3009-3013. doi: 10.1080/14767058.2016.1271410.
- Policiano C, Pimenta M, Martins D, Clode N. Outpatient versus inpatient cervix priming with Foley catheter: A randomized trial // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 210: 1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.026.
- Kehl S, Böhm L, Weiss C, Heimrich J, Dammer U, Baier F, et al. Timing of sequential use of double-balloon catheter and oral misoprostol for induction of labor // J Obstet Gynaecol Res. 2016; 42 (11): 1495-1501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.507.
- Esin S, Yirci B, Yalvac S, Kandemir O. Use of translabial three-dimensional power Doppler ultrasound for cervical assessment before labor induction. J Perinat Med. 2017; 45 (5): 559-564. doi: 10.1515/jpm-2016-0206.

Сведения об авторе

Новикова Оксана Николаевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Кемерово.

Author

Oxana N. Novikova, MD, PhD of the Department of the Obstetrics and Gynecology № 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
E-mail: Oxana777_07@mail.ru.

Corresponding author:

Novikova Oxana N.
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: Oxana777_07@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Для цитирования:

Новикова О.Н. Индуцированные роды: исходы
беременностей и родов, влияние на состояние
новорожденных. Фундаментальная и клиническая медицина.
2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-59-64>

For citation:

Oksana N. Novikova. Pregnancy and childbirth outcomes after labor induction. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-59-64>

Статья поступила: 20.08.18

Принята в печать: 30.08.18

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-65-70

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА

СУРИНА М.Н., ЧВАНОВА Е.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

PREGNANCY COURSE AND OUTCOMES IN WOMEN WITH LOW BODY MASS INDEX

MARIA N. SURINA, ELIZAVETA A. CHVANOVA

Kemerovo State Medical University (22, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель. Изучение особенностей течения, осложнений и исходов беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» 100 историй родов женщин, родоразрешенных в ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» за 2017 г. Основную группу (группа I) составили 50 пациенток с дефицитом массы тела, группу сравнения (группа II) – 50 пациенток с нормальным индексом массы тела.

Результаты. Средний возраст женщин группы I составил $26,5 \pm 3,6$ лет, группы II – $27,3 \pm 3,7$ лет ($p=0,228$); первородящими в группе I были 42%, в группе II – 30% ($p=0,192$), медиана медицинских абортов в группе I составила 1 (1 – нижний quartиль; 2 – верхний quartиль), в группе II – 2 (1; 2) ($p=0,752$). Достоверно чаще в группе I встречались хроническая железодефицитная анемия – 22% ($p=0,0021$), неврологические заболевания – 16% ($p=0,014$), узкий таз – 22 % ($p=0,0021$). Среди осложнений беременности в группе I чаще встречалась низкая плацентация – 12%, в группе II – 0% ($p=0,0115$). Количество родов через естественные родовые пути и путем кесарева сече-

ния в обеих группах достоверно не отличалось ($p=1,0$). Частота слабости ($p=0,857$) и дискоординации родовой деятельности ($p=1,0$), а также хориоамнионита в родах ($p=0,856$) значимо не отличались. Общая продолжительность родов в группе I составила $382,9 \pm 154,7$ мин и в группе сравнения – $455,4 \pm 190,8$ мин ($p=0,0407$). Кровопотеря в естественных родах в группе I составила $193,2 \pm 47$ мл, в группе II – $237,5 \pm 86$ мл ($p=0,0018$), при операции кесарева сечения: $607,7 \pm 227$ мл и $507,1 \pm 68$ мл ($p=0,0034$) соответственно. Естественные роды у женщин в группе I чаще осложнялись травмой родовых путей (вульвы) – 18%, в группе II – 4% ($p=0,0327$). Женщинам в I группе чаще назначались антибиотики при беременности и в послеродовом периоде – 30%, чем в группе II – 6% ($p=0,0018$).

Заключение. У женщин с дефицитом массы тела достоверно чаще наблюдалась низкая плацентация и железодефицитная анемия во время беременности. Естественные роды осложнялись разрывами вульвы значимо чаще в группе женщин с дефицитом массы тела. При планировании беременности необходима коррекция массы тела с целью профилактики перечисленных осложнений.

Ключевые слова: дефицит массы тела, осложнения беременности, травматизм в родах.

Abstract

Aim. To study pregnancy course and outcomes in women with low body mass index.

Materials and Methods. We analyzed 50 case histories of underweight women who delivered at Reshetova Kemerovo Regional Perinatal Cen-

◀ English

ter during 2017. For the comparison, we also investigated 50 case histories of women with normal body mass index.

Results. Underweight and healthy women did not differ significantly in terms of age (26.5 ± 3.6 and 27.3 ± 3.7 years, respectively, $p = 0.23$), primiparity (42% and 30%, respectively, $p = 0.19$), and past medical history of abortions, vaginal births, or cesarean section. In addition, no significant inter-group differences in prevalence of chorioamnionitis, weak uterine contractions, and abnormal uterine activity were revealed. Women with low body mass index frequently had iron deficiency anemia (22%), neurological disorders (16%), and narrow pelvis (22%). The duration of labor and amount of blood loss during vaginal birth were consider-

ably less in underweight women in comparison to healthy patients (382.9 ± 154.7 versus 455.4 ± 190.8 minutes, respectively, $p = 0.04$; 193.2 ± 47.0 mL versus 237.5 ± 86.0 mL, respectively, $p = 0.002$); however, prevalence of placenta previa and traumatic delivery as well as the amount of blood loss during cesarean section were higher in underweight versus healthy women (12% versus 0%, respectively, $p = 0.01$; 18% versus 4%, respectively, $p = 0.03$; 607.7 ± 227.0 mL versus 507.1 ± 68.0 mL, $p = 0.003$).

Conclusions. Placenta previa, traumatic delivery, and iron deficiency anemia are significantly more prevalent in underweight women.

Keywords: low body mass index, pregnancy complications, traumatic delivery.

Введение

Индекс массы тела – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы тела человека и его роста и тем самым косвенно оценить, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Определение дефицита массы тела, основанное только на величине веса, нецелесообразно, поскольку при том же весе, высокая женщина будет иметь его недостаток, а низкая женщина – избыток. Недостаточный вес может быть связан с низким социальным статусом, нерациональным режимом труда и отдыха, недостаточным потреблением пищи, различными хроническими заболеваниями.

В настоящее время не подлежит сомнению многофакторность конечного результата формирования уровня репродуктивного здоровья женщин. Одним из показателей, важных для его оценки и прогноза, является масса тела. Анализ литературы показывает, что в последнее десятилетие, наряду с ожирением, проблема дефицита массы тела (ДМТ) вызывает особый интерес у ученых и клиницистов. Частота встречаемости ДМТ среди юных и молодых женщин достигает 15-20%. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о негативном влиянии ДМТ на становление репродуктивной системы, состояние репродуктивного здоровья и реализацию репродуктивной функции женщин, при этом целый ряд работ подтверждает роль ДМТ как медико-биологической детерминанты репродуктивных нарушений [1].

Выраженные изменения массы тела, как правило, сочетаются с разнообразными вегетативными нарушениями, дисменореей, нарушением

функции системы репродукции, развившимися задолго до гестации. Число таких лиц более 25% в популяции. Проявляющееся в последнее время в России разделение социального статуса населения приводит к увеличению группы беременных с недостаточным питанием ввиду сниженных материальных возможностей семьи, увеличению количества юных первородящих, развитию наркомании, которым зачастую сопутствует развитие ДМТ. В настоящее время рациональное питание женщин в период подготовки и самой беременности рассматривается как один из важнейших механизмов снижения перинатальной и младенческой смертности.

Массу тела матери ниже 20% от идеальной выделяют как один из факторов, способствующих перинатальной заболеваемости и смертности. Установлена прямая связь дефицита массы тела у беременных с частотой развития таких осложнений, как железо- и фолиеводефицитная анемия, невынашивание беременности, преэклампсия, гипогалактия, внутриутробная гипоксия и гипотрофия плода.

Несмотря на различные причины, приводящие к дефициту массы тела, у всех женщин нарушаются функции жизненно важных органов, снижается возбудимость коры головного мозга, имеет место преобладание парасимпатической иннервации. Патогенез развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с дефицитом массы тела изучен недостаточно. Можно предположить, что нарушаются основные механизмы, обеспечивающие гомеостаз в сложной биологической системе

матер-плацента-плод, а именно: регуляторные, адаптационные и энергетические [2].

Несбалансированное на макро- и микроуровнях питание беременных женщин с дефицитом веса приобретает особое значение, так как масса тела является показателем адаптационного резерва для компенсации неблагоприятных воздействий. Исходные дефициты питания женщин, проявляющиеся в ДМТ и своевременно некомпенсированные, в последующем скаживаются на адекватности пищевого обеспечения и запасе питательных веществ во время беременности [3].

При достаточно большом количестве работ, связанных с исследованиями беременных с избыточной массой тела, существует определённый недостаток информации по течению беременности и её исходам у женщин с ДМТ. Практически отсутствуют данные о реальном рационе питания у беременных с ДМТ. По существующим зарубежным данным, преоконцепционный недостаток веса увеличивает частоту преждевременных родов, но не влияет на частоту осложнений, возникающих во время беременности и родов, однако увеличивает риск рождения детей с задержкой внутриутробного развития. Доказано, что коррекция питания до беременности может повысить вероятность благоприятного перинатального исхода [4,5].

Цель исследования

Изучение особенностей течения, осложнений и исходов беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» 100 историй родов женщин, родоразрешенных в ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» за 2017 г. Основную группу (группа I)

составили 50 женщин с дефицитом массы тела, группу сравнения (группа II) составили 50 женщин с нормальным индексом массы тела. Критерии включения: одноплодная беременность без применения вспомогательных репродуктивных технологий.

По возрасту женщины группы были сопоставимы: средний возраст беременных соответственно $26,5 \pm 3,62$ и $27,3 \pm 3,76$ года ($p=0,228$).

Исследованы особенности становления менструальной функции, паритет родов, данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течение настоящей беременности, исход родов, течение послеродового периода, а также особенности фармакотерапии.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли %). Рассчитывали среднее арифметическое, среднее линейное отклонение, моду, медиану. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы достоверно не отличались по становлению менструальной функции. Показатели представлены в таблице 1.

По данным соматического анамнеза, достоверно чаще в основной группе встречались хроническая железодефицитная анемия 22% ($p=0,0021$), неврологические заболевания 16% ($p=0,014$), общеравномерносуженный таз 22% ($p=0,0021$).

Среди осложнений беременности (таблица 2) в группе с дефицитом массы тела чаще наблюдалась низкая плацентация ($p=0,011$), однако в дальнейшем не было различий по предлежанию плаценты, преждевременной отслойке плаценты.

Менструальная функция <i>Menstrual function</i>	Группа I, дефицит массы тела <i>Women with low body mass index</i>	Группа II, нормальная масса тела <i>Women with normal body mass index</i>	р-значение <i>p value</i>
Возраст начала менархе, лет <i>Age of menarche, years</i>	$14 \pm 0,9$	$13 \pm 1,0$	0,235
Продолжительность, дни <i>Duration of menstrual bleeding, days</i>	$5 \pm 0,7$	$5 \pm 0,9$	0,864
Цикл <i>Duration of menstrual cycle, days</i>	$29 \pm 1,6$	$28 \pm 1,5$	0,156

Таблица 1.
Менструальная функция женщин с дефицитом массы тела в сравнении с женщинами с нормальной массой тела

Table 1.
Menstrual function of underweight compared to healthy women

Таблица 2.
Осложнения
беременности

Table 2.
Pregnancy complications
in underweight compared to healthy women

	Группа I, дефицит массы тела <i>Women with low body mass index</i>	Группа II, нормальная масса тела <i>Women with normal body mass index</i>	p-значение <i>p value</i>
Преэклампсия <i>Pre-eclampsia</i>	4%	14%	0,086
Гестационный СД <i>Gestational diabetes</i>	8%	12%	0,505
Низкая плацентация <i>Placenta previa</i>	12%	0%	0,011
Краевое предлежание <i>Minor placenta previa</i>	4%	0%	0,153
Полное предлежание <i>Major placenta previa</i>	0%	0%	1
Отслойка плаценты <i>Placental abruption</i>	0%	6%	0,314

При беременности среди таких осложнений как преэклампсия, гестационный сахарный диабет достоверных различий найдено не было.

Количество родов через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения достоверно не различалось среди групп (**рисунок 1**).

Рисунок 1.
Родоразрешение пациенток с дефицитом массы тела и нормальным индексом массы тела, %

Figure 1.
Types of birth in underweight compared to healthy women, % women



Среди осложнений, возникших в процессе родов, различий между женщинами с дефи-

цитом массы тела и женщинами с нормальной массой тела не зарегистрировано (**таблица 3**).

Таблица 3.
Аномалии родовой деятельности у пациенток с ДМТ в сравнении с пациентками с нормальным индексом массы тела

Table 3.
Labor abnormalities in underweight compared to healthy women

	Группа I, дефицит массы тела <i>Women with low body mass index</i>	Группа II, нормальная масса тела <i>Women with normal body mass index</i>	p-значение <i>p value</i>
Патологический прелиминарный период <i>Pathological pre-labor</i>	4%	4%	1
Слабость родовой деятельности <i>Weak uterine contractions</i>	4%	0%	0,314
Дискоординация родовой деятельности <i>Abnormal uterine activity</i>	2%	2%	1

Достоверно значимых отличий среди осложнений, связанных с околоплодными оболочками, у пациенток обеих групп не было (таблица 4). В обеих группах чаще встречалась дородовая излитие околоплодных вод и плоский плодный пузырь. Довольно редко, всего в 4% случаев, роды осложнились хориоамнионитом.

	Группа I, дефицит массы тела <i>Women with low body mass index</i>	Группа II, нормальная масса тела <i>Women with normal body mass index</i>	p-значение <i>p value</i>
Плоский плодный пузырь <i>Flat gestational sac</i>	20%	22%	0,806
Маловодие <i>Oligohydramnios</i>	12%	6%	0,294
Многоводие <i>Polyhydramnios</i>	8%	8%	1
Дородовое излитие околоплодных вод <i>Premature rupture of membranes</i>	20%	28%	0,349
Раннее излитие околоплодных вод <i>Preterm premature rupture of membranes</i>	10%	8%	0,726
Хориоамнионит <i>Chorioamnionitis</i>	4%	4%	1

Среди женщин в группе с дефицитом массы тела значимо чаще встречалась травма вульвы в родах ($p=0,032$), однако среди таких осложнений,

как разрывы шейки матки, влагалища и промежности, достоверных различий не выявлено (таблица 5).

	Группа I, дефицит массы тела <i>Women with low body mass index</i>	Группа II, нормальная масса тела <i>Women with normal body mass index</i>	p-значение <i>p value</i>
Шейка матки <i>Cervical injury</i>	12%	18%	0,401
Влагалище <i>Vaginal injury</i>	16%	18%	0,791
Промежность <i>Perineal injury</i>	12%	18%	0,401
Вульва <i>Vulvar injury</i>	18%	4%	0,032

Срок и метод родоразрешения также не зависел от индекса массы тела женщины. Общая продолжительность родов через естественные родовые пути в группе I составила $382,9 \pm 154,7$ мин и в группе сравнения – $455,4 \pm 190,8$ мин ($p=0,0407$). Продолжительность операции кесарева сечения составила $33 \pm 7,3$ мин и $32 \pm 5,5$ мин соответственно ($p=0,285$).

При оценке кровопотери были выявлены статистически значимые отличия. Гипотоническое кровотечение развивалось у 4% пациенток в группе I и в 2% случаев в группе II. Необходимость в управляемой баллонной тампонаде, а также в наложении компрессионных сборочных швов статистически значимо не отличалась.

При сравнении антропометрических данных новорожденных выявлено, что дети в группе женщин с дефицитом массы тела имели меньший вес – $2837,6 \pm 538,7$ г, чем в группе женщин с нормальной массой тела – $3155,2 \pm 488,5$ г ($p=0,0027$).

Заключение

Наличие дефицита массы тела неоднозначно сказывается на течении и исходе беременности. У таких женщин чаще наблюдаются аномальные прикрепления плаценты во время беременности. Одной из особенностей можно считать то, что общая продолжительность родов у женщин с дефицитом массы тела меньше за счет укорочения первого периода, при

Таблица 4.
Осложнения беременности и родов, связанные с околоплодными водами, оболочками плодного пузыря у пациенток с ДМТ и нормальным индексом массы тела

Table 4.
Complications of pregnancy and childbirth associated with amniotic fluid and fetal membranes in underweight compared to healthy womenin underweight compared to healthy women

Таблица 5.
Родовой травматизм у женщин с дефицитом массы тела и у женщин с нормальной массой тела

Table 5.
Traumatic delivery in underweight compared to healthy women

этом увеличения случаев родового травматизма не наблюдается, за исключением травматизации вульвы. В послеродовом периоде у данных пациенток наблюдается большая кровопотеря при родоразрешении путем кесарева

сечения и меньшая кровопотеря при родах через естественные родовые пути. Дефицит массы тела матери влияет так же и на вес новорожденных, которые рождаются с меньшей массой тела.

Литература / References:

- Purshaeva ESh, Khamoshina MB, Lebedeva MG, Taraskina EV, Dokuchaeva TS, Orlova YS. Underweight and gynecological disorders young women. Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. 2013; (S5): 120-129. Russian (Пуршаева Э.Ш., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Тараскина Е.В., Докучаева Т.С., Орлова Ю.В. Дефицит массы тела и гинекологические заболевания молодых женщин // Вестник Российской университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013. № S5. С. 120-129).
- Uoshakova GA, Roudayeva YeV. Regulating and adaptation processes in the system mother-placenta-fetus in women having body mass deficiency. Siberian Medical Journal. 2007; 22 (1): 78-82. Russian (Ушакова Г.А., Рудаева Е.В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать-плацента-плод у женщин с дефицитом массы тела // Сибирский медицинский журнал. 2007. Т. 22, № 1. С. 78-82).
- Sharaikina EYu, Medvedeva NN, Sharaikina EP, Dudina GB. Deficit of body mass in girls: reproductive health problems. Siberian Medical Review. 2016; (1): 26-32. Russian (Шарайкина Е.Ю., Медведева Н.Н., Шарайкина Е.П., Дудина Г.Б. Дефицит массы тела девушек: проблемы репродуктивного здоровья // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 1. С. 26-32).
- Hoellen F, Hornemann A, Haertel C, Reh A, Rody A, Schneider S, et al. Does maternal underweight prior to conception influence pregnancy risks and outcome? In Vivo. 2014; 28 (6): 1165-1170.
- Jeric M, Roje D, Medic N, Strinic T, Mestrovic Z, Vulic M. Maternal pre-pregnancy underweight and fetal growth in relation to institute of medicine recommendations for gestational weight gain. Early Hum Dev. 2013; 89 (5): 277-281. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.10.004.

Сведения об авторах

Сурина Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка идеи и дизайна исследования, статистический анализ, формирование выводов.

Чванова Елизавета Анатольевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: выборка сравниваемых групп, статистический анализ, формирование выводов.

Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
E-mail: masha_surina@mail.ru

Authors

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

Dr. Elizaveta A. Chvanova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

Corresponding author:

Dr. Maria N. Surina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: masha_surina@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Для цитирования:

Сурина М.Н., Чванова Е.А. Течение беременности и ее исходы у пациенток с дефицитом массы тела. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-65-70>

For citation:

Maria N. Surina, Elizaveta A. Chvanova. Pregnancy course and outcomes in women with low body mass index. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-65-70>

Статья поступила: 20.08.2018

Принята в печать: 30.08.2018

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77

РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ. МАРКЕРЫ ИМПЛАНТАЦИИ

М. АБУ-АБДАЛЛАХ^{1,2}, АРТЫМУК Н.В.³, СУРИНА М.Н.³¹Макгилл университет, Канадский фонд репродуктивной медицины, Монреаль, Канада²Ближневосточное общество fertильности, Бейрут, Ливан³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

ENDOMETRIUM RECEPTIVITY. MARKERS OF IMPLANTATION

MICHEL ABOU-ABDALLAH^{1,2}, NATALIA V. ARTYMK³, MARIA N. SURINA³¹McGill University, The Canadian Foundation for Reproductive Medicine (845 Sherbrooke St W, Montreal, QC H3A 0G4), Canada²Middle East Fertility Society (Achrafieh, P.O.Box, Beirut, 167220), Lebanon³Kemerovo State Medical University (22, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

Резюме

Процесс имплантации весьма уязвим и требует соблюдения ряда условий: высокой степени синхронности между эндометрием и эмбрионом, адекватного гормонального окружения, нормальных анатомических условий и нормального функционирования половых клеток. Принимая во внимание сложность процесса,

становится неудивительным факт частых неудач имплантации. С клинической точки зрения эти неудачи становятся все более значимой проблемой. Бесплодие встречается в среднем у каждой шестой пары, и этот процент продолжает расти.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, бесплодие, беременность.

Abstract

The implantation process is very vulnerable and requires a number of conditions: a high degree of synchronism between the endometrium and the embryo, an adequate hormonal environment, normal anatomical conditions and the function of the sex cells. Taking into account the complexity of

the process, it is no wonder that frequent implant failures. From a clinical point of view, these failures are becoming an increasingly important problem. Infertility occurs on average for every sixth pair, and this percentage continues to grow.

Keywords: endometrial receptivity, infertility, pregnancy.

◀ English

Синхронизация между желтым телом, эндометрием и эмбрионом является решающим элементом нормальной имплантации. В этом процессе участвуют эндокринные, паракринные, аутоクリнны и юкстакринные механизмы клеточной коммуникации. Синхронизация между эмбрионом, эндометрием и желтым телом является необходимой для получения успешной беременности, а рецептивность эндометрия –

неотъемлемая часть окна имплантации. Эмбрион прикрепляется и имплантируется всю неделю после овуляции. Окно имплантации охватывает 20-24 дня менструального цикла [1]. Окно имплантации, по-видимому, открывается при максимальной концентрации прогестерона в сыворотке, примерно через 7-10 дня после овуляции. Согласно исследованию, проведенному еще в 1990 г., женщины, которые планирова-

ли беременность, но имплантация происходила до выработки лютеинизирующего гормона или после этого окна, имели высокий уровень выкидышей [2].

Определенные типы бесплодия или потери беременности являются результатом дефектов маточной рецептивности, что приводит к потере синхронности развития эмбриона, эндометрия и яичника.

Маточная рецептивность и имплантация. Пик сывороточного прогестерона соответствует времени, когда обычно происходит имплантация, – между 7-м и 10-м днями после овуляции. В раннюю секреторную fazу чувствительность как эпителиальных рецепторов эстрогена (ER), так и рецепторов прогестерона (PR) снижается, но чувствительность стромальных рецепторов PR-сохраняется [3,4]. Это преобразование сопровождается последовательной и хорошо организованной экспрессией определенных генов, которые могут облегчать и / или ограничивать способность бластоцисты и трофобласта к имплантации [5,6]. Децидуализация стромы эндометрия происходит в ответ на повышение уровня прогестерона (P). Прикрепление начинается только тогда, когда эндометрий распознает трофобласт. Вначале происходит пролиферация эндометрия под усиленным действием эстрогенов (Э), затем прогестерон вызывает дифференциацию эндометрия, далее бластоциста поступает в матку и свободно вращается над эндометрием под действием сигналов L-селектина (L-selectin), после чего мукопептид-1 (MUC-1) отталкивает бластоцисту и препятствует ее адгезии к области эндометрия с плохими шансами на имплантацию (E) [7].

Имплантация может быть разделена на несколько этапов: яйцеклетка после овуляции транспортируется через фаллопиеву трубу, где происходит оплодотворение (I стадию имплантации). II стадия имплантации определяется началом клеточного деления эмбриона. Далее, на III стадии, в виде морулы эмбрион попадает в полость матки. У человека это происходит через 72-96 часов после оплодотворения [8]. Выход эмбриона (выход из zona pellucida) происходит на 5-й день (около 110-120 часов после овуляции) [9]. Стадия IV соответствует адгезии. За адгезией быстро следует эпителиальная пенетрация и инвазия, обозначающая начало V стадии имплантации [10].

Определено, что рецепторы эндометрия, ферменты, цитокины, хемокины и другие генные

продукты имеют решающее значение для этого события. Пиноподии могут служить в качестве псевдолатеральной поверхности, которая позволяет эмбриону присоединиться и внедряться [11]. Поступление специфических белков может играть ключевую роль в процессах, которые инициируют нормальную плацентацию [12,13].

Многие из этих биомаркеров маточной рецептивности предполагают, что адгезия и / или прикрепление опосредуется молекулами клеточной адгезии (МАК) и / или соотношением МАК/фибронектин.

Развитие плаценты и стадии V заканчивается примерно через 11-12 дней после овуляции с формированием первичных ворсинок. Со временем, по мере роста, клетки цитотрофобласта начинают внедряться в материнскую сосудистую сеть, обеспечивая доступ к материнским ресурсам.

Какие же существуют биомаркеры маточной рецептивности?

Прогестерон отвечает за стимуляцию большого количества эндометриальных белков [14,15].

Пиноподии, пик активности которых наблюдается во время максимальной секреции прогестерона, вне узкого «окна имплантации» не активны [16,17]. Основные функции пиноподий заключаются в том, чтобы приподнять поверхностный эпителий, а также облегчить взаимодействие эмбриона и эндометрия [11,18].

Иммуногистохимические биомаркеры:

24 kDa: интегринами являются гетеродимерные молекулы клеточной адгезии (КАМ), которые служат в качестве рецепторов для клеточных поверхностных лигандов и действуют как модуляторы эндометриальной и эмбриональной функции. Они вовлечены как в процесс оплодотворения, так и в процесс имплантации [19,20,21]. Три интегрина присутствуют на эндометриальном эпителии и ко-экспрессируются только во время «окна имплантации» на 20-24 день менструального цикла. Апикальный полюс просвета эпителия содержит $\alpha\beta 3$.

Интегрины предположительно играют важную роль в начальном взаимодействии эмбриона и эндометрия. Интегрин $\alpha\beta 3$ может взаимодействовать с внеклеточными лигандами, например, с остеопонтином [22,23].

Хемокины и цитокины, включая лейкемия-ингибирующий фактор (LIF) (ИЛ-6 семейство), притягивают бластоцисту к оптимальному месту имплантации.

Молекулы адгезии, кадгерины, селектины и иммуноглобулин прочно прикрепляют бластоцисту к эндометрию для обеспечения дальнейшей успешной имплантации [7].

Прогестерон индуцирует остеопонтин, тогда как эпидермальный фактор роста (EGF) индуцирует субъединицу интегрина $\beta 3$, $\alpha\beta 3$ интегрины, действуя совместно со своим лигандом остеопонтином.

Гликоделин, PP14 – маркер маточной рецептивности, поскольку экспрессия связана с уровнями функции прогестерона и желтого тела [24]. Существуют и другие молекулы клеточной адгезии: рецептор гиалуроновой кислоты CD44, трофинин и кадгерин -11 [25-30].

Кальцитонин также является паракринным фактором, который взаимодействует с бластоцистой для стимуляции ее активности и дифференцировки [31]. Происходит регулирование клеточной адгезии, обеспечивающее потенциальный механизм для ослабления боковых прокреплений в эпителии во время имплантации [32].

Прогестерон регулирует снижение ER α и PR в эпителиальных клетках во время секреторной фазы цикла [33]. Потеря эпителиальных ER α и PR тесно коррелирует с включением маточной рецептивности. Задержка в открытии окна имплантации связана с корректируемой задержкой в отрицательной регуляции эпителиально-го PR [34]. Нормальная сниженная регуляция ER α во время середины секреторной фазы менструального цикла не встречается у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриозом [35,36].

Потеря интегрина у женщин с бесплодием связана с нарушением снижения количества ER. Персистирующий эндометриальный ER α в средней секреторной фазе может включать недекватную циркуляцию прогестерона, потерю чувствительности клеток к прогестерону. При эндометриозе аномальная экспрессия ароматазы может привести к увеличению местной продукции эстрогенов. При СПКЯ избыточная экспрессия коактиваторов стероидных рецепторов также объясняет повышенный уровень чувствительности ER с плохим прогестероновым ответом [35].

Следующие иммуногистохимические биомаркеры – это **коннексины**. Гены щелевидного соединения коннексина очень чувствительны не только к сигналам бластоцисты, но также к гормонам яичников. Структура ще-

левидного соединения и последовательность аминокислот Cx43 заключается в следующем: каждый канал щелевого соединения состоит из пары гемиканалов (соединений), которые содержат шесть коннексинов, расположенных вокруг поры, заполненной водой. Каждый коннексин выявляет четыре трансмембранных домена. С-концевая область отличается по длине и аминокислотной последовательности среди различных изоформ коннексина и может содержать участки связывания для взаимодействующих партнеров, таких как ZO1, α - и β -тубулинов, и с-Src (модифицированный из Giermans). В начале реакции имплантации наблюдается сильная индукция щелевидных соединений коннексинов в эндометрии исключительно в эпителиальных клетках имплантационной части. Исследование, изучавшее нозерн-блоттинг РНК из эндометрия крыс с 1-го по 6-й день беременности и от матки мыши в течение 0-6,5 дней (дни после коитуса), показало следующие результаты: транскрипция генов Cx26 и Cx43 значительно подавлялась во время фазы рецептивности у обоих видов и индуцировалась в присутствии бластоцисты, в то время как экспрессия Cx26 у крыс сохранялась после имплантации вследствие ее экспрессии в развивающейся децидуе, транскрипты Cx26 у мышей больше не обнаруживались с 6,5 дня после коитуса и далее, когда эпителий окна имплантации исчез [37]. Коннексины выделяются для различных тканевых компартментов в эндометрии человека и, по-видимому, гормонально регулируются в течение менструального цикла. Ген Cx26 в эпителии показал более выраженную чувствительность к эстрогенам по сравнению с геном Cx43 в стромальных клетках [37].

Индукция сигнализации бластоцисты до имплантации опосредуется сигнальным каскадом, независимым от рецепторов эстрогенов ER α и ER β . Межклеточная связь через щелевидные соединения, участвующие в дифференцировке клеток, играет важную роль в подготовке матки к имплантации эмбриона, а также в контроле процесса имплантации трофобlasta. Коннексины в качестве генов маркеров помогут включать эндометриальные каскады передачи, индуцированные эмбрионом, которые необходимы для успешной имплантации [37].

Имплантация бластоцисты: каскад адгезии.

Имплантация требует фазы прикрепления, в которой наружный слой бластоцисты,

Trophectoderm (TE), взаимодействует с люминальным эпителием (LE) матки.

Для осуществления имплантации как бластоциста, так и матка должны дифференцироваться синхронно, будто они выражают точный молекулярный репертуар, требуемый для адгезивного взаимодействия (трофэктодерм / трофобласта и люминальный эпителий) и последующей пенетрации в строму [38].

У женщин период, когда матка готова для имплантации, оказывается длиннее, вероятно, между 19-20 днями и 24 днем стандартного менструального цикла [39,40]. Специфические щелевидные соединения коннексинов в эпителии при имплантации четко регулируются овациальными стероидами [41,42].

Человеческие утеродомы (Uterodomes) связаны с рецептивностью, и было высказано предположение, что они потенциально имеют молекулы адгезии. Луковичные утеродомы появляются между 20-м и 22-м днями менструального цикла, коррелируя с началом ожидаемого периода имплантации [43,44]. Утеродомы важны при первоначальном прикреплении человеческих эмбрионов. Специфическое гликозилирование происходит в ожидаемое время имплантации для того, чтобы маскировать эпигенотип и усиливать возможность взаимодействия молекул, подобных лектину, и трофобласта с временно регулируемыми сиализованными или сульфатированными углеводами.

Фукозилированные углеводы и лиганда при имплантации: углевод Htype-1 находится в изобилии на верхушечной поверхности клеток люминального эпителия до 4-го дня беременности и поэтому может взаимодействовать с трофобластом при прикреплении [45]. Htype1 имеет двойную функцию: как компонент барьера против прикрепления эмбрионов или в качестве молекулы присоединения, в зависимости от молекулярной среды в апикальном люминальном эпителии. Фермент Fut2 необходим для получения лиганда. Селектины представляют собой кальций-зависимые углевод-связывающие молекулы с хорошо установленными ролями при первоначальном взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками в очагах воспаления. Существует хорошее доказательство по экспрессии бластоцистной углевод-связывающей галектина. Галектин-1, -3, присутствуют на поверхности имплантации бластоцисты TE. Галектины, связывающие ламинин, могут модулировать его взаимодействие с интегри-

ном $\alpha 7\beta 1$, участвующим в инвазии трофобласта у мышей [46-48].

Существуют и другие селектины, галектины и другие углевод-связывающие рецепторы, например, галектин-9 увеличивает эпителий эндометрия женщины в течение средней и поздней секреторной фазы [49]. Галектин 3 – потенциальный лиганда, кубилин, предполагающий роль во взаимодействии материнский-плод в раннем постимплантационном эмбрионе. CD44, участвующие в адгезии TE, присутствуют как в эндометрии, так и в бластоцисте, однако абляция CD44 не нарушает fertильность, поэтому экспрессия не появляется ни в матке, ни в эмбрионе [50].

Гепарансульфат протеогликана (HSPG).

Базальная мембрана из HSPG и переключена окружает бластоцисту после хэтчинга [51]. HSPG находится в правильном положении, чтобы выступать в качестве связующего лиганда, соединяющего трофэктодерм с люминальным эпителием. Клетки RL-95 являются одной из немногих линий эпителиальных клеток эндометрия человека, которые позволяют произойти адгезии трофобласта на их апикальной поверхности [52].

Гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (ГС-ЭФР).

ГС-ЭФР имеет две функции: созревание трофобласта и взаимодействие с люминальным эпителием – трофобластом. ГС-ЭФР увеличивает процент эмбрионов человека, достигающих стадии бластоцисты, и способствует хэтчингу [53]. Эндометрий человека показывает изменения, зависящие от менструального цикла в матричной РНК ГС-ЭФР. Происходит увеличение ГС-ЭФР в секреторной фазе и достигает пика перед окном имплантации, после чего содержание ГС-ЭФР уменьшается. Экспрессия белка ГС-ЭФР была наивысшей на эпителии эндометрия, когда рецептивность, связанная с утеродомами, была также значительно выражена.

Сигнальные события при начальной имплантации – это серия взаимодействий трофэктодермы / трофобласт и люминального эпителия и нижележащей стромы, заключаются в следующем: 1-пререцептивный эндометрий: десмосомы, распределенные вдоль боковых поверхностей клеток LE и неадгезивная апикальная клеточная поверхность; 2-рецептивный эндометрий и первоначальное прикрепление эмбрионов: реорганизация латеральных адгезионных комплексов LE сопровождает апикальное

взаимодействие углеводного лиганда с бластоцистной, а интегралы αv теперь становятся доступными для связывания; 3-стабилизация начального присоединения: αv интегрин-опосредованная адгезия с использованием мостиковых лигандов; 4-потенциальная сигнализация через взаимодействие лиганда-рецептор адгезии клеток; 5-пенетрация LE и взаимодействие с внеклеточной матрицей через β1-интегрины; 6- инвазия в строму: продолжение активности β1-интегрина и сигнализация трофобласта.

Для успешной имплантации необходима транспортировка кальция в LE. Циклооксигеназа 2 (Cox-2), по-видимому, является наиболее важной для ряда сигнальных путей, участвующих в ранних событиях имплантации. Она обладает глубокими регуляторными эффектами при воз-

действии простагландинов и факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) на сосудистую проницаемость и ангиогенез. COX-2 люминального эпителия также может играть роль в подготовке матки к имплантации. Неадекватная рецептивность отвечает за 2/3 неудач при имплантации [54].

Заключение

Сложный и уязвимый процесс зачатия, имплантации и дальнейшего благоприятного течения беременности изначально требует синхронности процессов, происходящих в эндометрии и эмбрионах, а также адекватного биохимического окружения, нормального содержания иммуногистохимических маркеров – хемокинов, цитокинов, интегринов и других факторов.

Литература / References:

1. Navot D, Bergh PA, Williams M, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. An insight into early reproductive processes through the *in vivo* model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72 (2): 408-414. DOI:10.1210/jcem-72-2-408.
2. Wilcox AJ, Braid DD, Wenberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999; 340 (23): 1796-1799. DOI:10.1056/NEJM199906103402304.
3. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (22): 334-340. DOI: 10.1210/jcem-67-2-334.
4. Garcia E, Bouchard P, De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, et al. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (1): 80-87. DOI: 10.1210/jcem-67-1-80.
5. Carson DD, Lagow E, Thathiah A, Al-Shami R, Farach-Carson MC, Vernon M, et al. Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8 (9): 871-879. DOI: 10.1093/molehr/8.9.871.
6. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology.* 2002; 143 (6): 2119-2138. DOI: 10.1210/endo.143.6.8885.
7. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006; 12 (6): 731-746. DOI: 10.1093/humupd/dml004.
8. Croxatto HB, Ortiz ME, Díaz S, Hess R, Balmaceda J, Croxatto HD, et al. Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 132 (6): 629-634. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90854-2.
9. Buster JE, Bustillo M, Rodi IA, Cohen SW, Hamilton M, Simon JA, et al. Biologic and morphologic development of donated human ova recovered by nonsurgical uterine lavage. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153 (2): 211-217.
10. Enders AC. Implantation (embryology). In: *Encyclopedia Hum Biol.* 1991; 4: p. 423.
11. Bentin-Ley U, Sjögren A, Nilsson L, Hamberger L, Larsen JF, Horn T, et al. Presence of uterine pinopodes at the embryo-endometrial interface during human implantation *in vitro*. *Hum Reprod.* 1999; 14 (2): 515-520. DOI: 10.1093/humrep/14.2.515.
12. Campbell S, Swann HR, Seif MW, Kimber SJ, Aplin JD. Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Hum Reprod.* 1995; 10 (6): 1571-1578.
13. Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science.* 2003; 299 (5605): 405-408. DOI: 10.1126/science.1079546.
14. Joshi SG. Progestin-regulated proteins of the human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol.* 1983; 1: 221-236. DOI: 10.1055/s-2008-1067957.
15. Bell SC, Drife JO. Secretory proteins of the endometrium – potential markers for endometrial dysfunction. *Baillière's Clin Obstet Gynaceol.* 1989; 3: 271-291.
16. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, Fritz MA, Kowalik AI, Meyer WR, et al. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril.* 2003; 79 (4): 970-974. DOI: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04929-4.
17. Acosta AA, Elberger L, Borghi M, Calamera JC, Chemes H, Doncel GF, et al. Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women. *Fertil Steril.* 2000; 73 (4): 788-798. DOI: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00605-6.
18. Bentin-Ley U, Horn T, Sjögren A, Sorensen S, Falck Larsen J, Hamberger L. Ultrastructure of human blastocyst-endometrial interactions *in vitro*. *J Reprod Fertil.* 2000; 120 (2): 337-350. doi:10.1530/jrf.0.1200337.
19. Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Embryo implantation. *Dev Biol.* 2000; 223 (2): 217-237. DOI: 10.1006/dbio.2000.9767.
20. Bronson RA, Fusi FM. Integrins and human reproduction. *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (3): 153-168.
21. Sueoka K, Shiokawa S, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M,

- Yoshimura Y. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in fertilization, embryogenesis, and implantation. *Fertil Steril.* 1997; 67 (5): 799-811. DOI: 0015-0282/971\$17.00.
22. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, Meyer WR, Chambers AF, Truong PR, et al. Osteopontin and its receptor alphavbeta(3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (10): 4991-5000. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7906.
23. Von Wolff M, Strowitzki T, Becker V, Zepf C, Tabibzadeh S, Thaler CJ. Endometrial osteopontin, a ligand of beta 3-integrin, is maximally expressed around the time of the «implantation window». *Fertil Steril.* 2001; 76 (4): 775-781. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02015-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02015-5).
24. Stewart DR, Erikson MS, Erikson ME, Nakajima ST, Overstreet JW, Lasley BL, et al. The role of relaxin in glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (3): 839-846. DOI: 10.1210/jcem.82.3.3839.
25. Fukuda MN, Sato T, Nakayama J, Klier G, Mikami M, Aoki D, et al. Trophinin and tastin, a novel cell adhesion molecule complex with potential involvement in embryo implantation. *Genes Dev.* 1995; 9 (10): 1199-1210. DOI: 10.1101/gad.9.10.1199.
26. Albers A, Thie M, Hohn HP, Denker HW. Differential expression and localization of integrins and CD44 in the membrane domains of human uterine epithelial cells during the menstrual cycle. *Acta Anat (Basel).* 1995; 153 (1): 12-19. DOI: 0001-5180/95/1531-0012\$8.00/0.
27. Yaegashi N, Fujita N, Yajima A, Nakamura M, et al. Menstrual cycle dependent expression of CD44 in normal human endometrium. *Hum Pathol.* 1995; 26 (8): 862-865. doi: [10.1016/0046-8177\(95\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0046-8177(95)90008-X).
28. Saegusa M, Hashimura M, Okayasu I. CD44 expression in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *J Pathol.* 1998; 184 (3): 297-306. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199803)184:3<297::AID-PATH995>3.0.CO;2-7.
29. MacCalman CD, Furth EE, Omigbodun A, Bronner M, Coutifaris C, Strauss JF. Regulated expression of cadherin-11 in human epithelial cells: a role for cadherin-11 in trophoblast-endometrium interactions? *Dev Dyn.* 1996; 206 (2): 201-211. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0177(199606)206:2<201::AID-AJA9>3.0.CO;2-M.
30. Getsios S, Chen GT, Stephenson MD, Leclerc P, Blaschuk OW, MacCalman CD. Regulated expression of cadherin-6 and cadherin-11 in the glandular epithelial and stromal cells of the human endometrium. *Dev Dyn.* 1998; 211 (3): 238-247. DOI: 10.1002/(SICI)10970177(199803)211:3<238::AID-AJA5>3.0.CO;2-I.
31. Wang J, Rout UK, Bagchi IC, Armant DR. Expression of calcitonin receptors in mouse preimplantation embryos and their function in the regulation of blastocyst differentiation by calcitonin. *Development.* 1998; 125 (21): 4293-4302.
32. Li Q, Wang J, Armant DR, Bagchi MK, Bagchi IC. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation. *J Biol Chem.* 2002; 277 (48): 46447-46455. DOI: 10.1074/jbc.M203555200
33. Savouret JF, Rauch M, Redeuilh G, Sar S, Chauchereau A, Woodruff K, et al. Interplay between estrogens, progestins, retinoic acid and AP-1 on a single regulatory site in the progesterone receptor gene. *J Biol Chem.* 1994; 269 (46): 28955-28962.
34. Lessey BA, Yeh I, Castelbaum AJ, Fritz MA, Ilesanmi AO, Korzeniowski P, et al. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation. *Fertil Steril.* 1996; 65 (3): 477-483. doi: 10.1016/S0015-0282(16)58140-0.
35. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, Lininger RA, Meyer WR, Kowalik A, et al. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (6): 2960-2966. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8572.
36. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KB, Young SL, Lininger RA. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4 Suppl 1: S9. DOI: 10.1186/1477-7827-4-S1-S9.
37. Grummer R, Traub O, Winterhager E. Gap junction connexin genes cx26 and cx43 are differentially regulated by ovarian steroidhormones in rat endometrium. *Endocrinology.* 1999; 140 (6): 2509-2516. DOI: 10.1210/endo.140.6.6640
38. Aplin JD, Kimber SI. Trophoblast-uterine interactions at implantation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004; 2: 48. DOI: 10.1186/1477-7827-2-48.
39. Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril.* 1992; 58 (3): 537-542. doi: 10.1016/S0015-0282(16)55259-5.
40. Navot D, Bergh PA, Williams M, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72 (2): 408-414. DOI: 10.1210/jcem-72-2-408.
41. Winterhager E, Grümmer R, Jahn E, Willecke K, Traub O. Spatial and temporal expression of connexin26 and connexin43 in rat endometrium during trophoblast invasion. *Dev Biol.* 1993; 157 (2): 399-409. DOI: 10.1006/dbio.1993.1144
42. Grummer R, Hewitt SW, Traub O, Korach KS, Winterhager E. Different regulatory pathways of endometrial connexin expression: preimplantation hormonal-mediated pathway versus embryo implantation-initiated pathway. *Biol Reprod.* 2004; 71 (1): 273-281. DOI: 10.1095/biolreprod.103.024067.
43. Nikas G. Pinopodes as markers of endometrial receptivity in clinical practice. *Hum Reprod.* 1999; 14 Suppl 2: 99-106. doi: 10.1093/humrep/14.suppl_2.99.
44. Creus M, Ordi J, Fábregues F, Casamitjana R, Ferrer B, Coll E, et al. alphavbeta3 integrin expression and pinopod formation in normal and out-of-phase endometria of fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 2002; 17 (9): 2279-2286.
45. Kimber SJ, Lindenberg S, Lundblad A. Distribution of some Gal beta 1-3(4)GlcNAc related carbohydrate antigens on the mouse uterine epithelium in relation to the peri-implantational period. *J Reprod Immunol.* 1988; 12 (4): 297-313. doi: 10.1016/0165-0378(88)90015-0.
46. Cooper DN, Massa SM, Barondes SH. Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. *J Cell Biol.* 1991; 115 (5): 1437-1448. DOI: 10.1083/jcb.115.5.1437.
47. Sutherland A. Mechanisms of implantation in the mouse: differentiation and functional importance of trophoblast giant cell behavior. *Dev Biol.* 2003; 258 (2): 241-251. doi: 10.1016/S0012-1606(03)00130-1.
48. Klaffky E, Williams R, Yao CC, Ziobor B, Kramer R, Sutherland A. Trophoblast-specific expression and function of the integrin alpha 7 subunit in the peri-implantation mouse embryo. *Dev Biol.* 2001; 239 (1): 161-175. DOI: 10.1006/dbio.2001.0404.
49. Popovici RM, Krause MS, Germeyer A, Strowitzki T, von Wolff M. Galectin-9: a new endometrial epithelial marker for the mid- and late-secretory and decidual phases in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (11): 6170-6176. DOI: 10.1210/jc.2004-2529.
50. Schmits R, Filmus J, Gerwin N, Senaldi G, Kiefer F, Kundig

- T, et al. CD44 regulates hematopoietic progenitor distribution, granuloma formation, and tumorigenicity. *Blood*. 1997; 90 (6): 2217-2233. DOI: 0006-4971/97/9006-0019\$3.00/0.
51. Julian J, Das SK, Dey SK, Baraniak D, Ta VT, Carson DD. Expression of heparin/heparan sulfate interacting protein/ribosomal protein l29 during the estrous cycle and early pregnancy in the mouse. *Biol Reprod*. 2001; 64 (4): 1165-1175. DOI: 10.1093/biolreprod64.4.1165.
52. Heneweer C, Adelmann HG, Kruse LH, Denker HW, Thie M. Human uterine epithelial RL95-2 cells reorganize their cytoplasmic architecture with respect to Rho protein and F-actin in response to trophoblast binding. *Cells Tissues Organs*. 2003; 175 (1): 1-8. DOI: 10.1159/000073432.
53. Martin KL, Barlow DH, Sargent IL. Heparin-binding epidermal growth factor significantly improves human blastocyst development and hatching in serum-free medium. *Hum Reprod*. 1998; 13 (6): 1645-1652.
54. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011; 96 (3): 522-529. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1095.

Сведения об авторах

Мишель Абу-Абдаллах, доктор медицинских наук, профессор, Middle East Fertility Society, Исполнительный Директор, McGill Университет, Канадский Фонд Репродуктивной Медицины, Бейрут, Ливан.

Вклад в статью: обзор литературы.

Артымук Наталья Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: обзор литературы.

Сурина Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: обзор литературы, перевод на русский язык.

Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: masha_surina@mail.ru

Для цитирования:

М. Абу-Абдаллах, Артымук Н.В., Сурина М.Н.
Рецептивность эндометрия. Маркеры имплантации.
Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77>

Статья поступила: 24.08.18

Принята в печать: 30.08.18

Authors

Prof. Michel Abou-Abdallah, MD, PhD, Professor, Middle East Fertility Society, Executive Director, McGill University, The Canadian Foundation for Reproductive Medicine, Beirut, Lebanon

Contribution: wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote and translated the manuscript.

Corresponding author:

Dr. Maria N. Surina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: masha_surina@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Michel Abou-Abdallah, Natalia V. Artymuk, Maria N. Surina. Endometrium receptivity. Markers of implantation. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-71-77>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-78-83

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ УСТРОЙСТВ ДЛЯ САМОЗАБОРА В ВЫЯВЛЕНИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО РИСКА

МАРОЧКО К.В.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е.², ФРОЛОВА Н.И.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

REVIEW ARTICLE

USING VAGINAL SELF-SAMPLING DEVICES FOR DETECTION OF HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS

KRISTINA V. MAROCHKO¹, NATALIA V. ARTYMK¹, TATIANA Y. BELOKRINITSKAYA², NATALIA I. FROLOVA²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation²Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000), Russian Federation

Резюме

Выявление плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (SIL) является основным методом для снижения показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) во всем мире. Во многих странах применяются программы организованного скрининга, включающие в основном цитологическое исследование. Однако данные многочисленных исследований показали, что подобная стратегия является низкоэффективной. Жидкостное цитологическое исследование позволяет уменьшить число неадекватных результатов, но также имеет низкую чувствительность. В настоящее время в программы организованного скрининга широко внедряется более эффективная методика – выявление ДНК вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР), который присутствует почти в 100% случаев РШМ. Для эффективного скрининга необходим не только чувствительный метод диагностики, но и широкий охват женского населения существующей

программой. Среди респондентов установлено, что основными причинами игнорирования скрининга РШМ являются дискомфорт во время гинекологического осмотра, страх положительного результата и отсутствие свободного времени. Именно для такой категории пациенток разработаны устройства для самостоятельного взятия вагинального отделяемого, которое в дальнейшем будет исследовано на наличие ДНК ВПЧ-ВР. Существуют различные модификации таких приспособлений, но основная цель – увеличение охвата населения скринингом рака шейки матки. При наличии положительного результата такого скринингового теста женщина будет приглашена и обследована в условиях гинекологического кабинета. Доказано, что результаты ВПЧ-тестирования после взятия материала врачом и самостоятельного забора образца сопоставимы и являются более чувствительным методом, чем цитологическое исследование.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, скрининг, рак шейки матки, Qvintip.

Abstract

The identification of cervical intraepithelial neoplasia is of crucial importance for re-

ducing both incidence and mortality of cervical cancer. Currently, screening programs relying on Papanicolaou test or liquid-based cytol-

ogy are employed in many countries but have a limited efficiency. Recently, HPV genotyping was suggested as a possible screening alternative as high-risk HPV strains are detected in almost all cervical cancer biopsies. Importantly, in addition to high sensitivity, efficient screening approach also requires a wide population coverage. As the main reasons for cervical cancer screening avoidance include fear of examination, embarrassment, and lack of time, self-sampling devices have the potential to sig-

nificantly improve screening coverage. Such an approach implies invitation for gynecological examination only if high-risk HPV strains would be detected in the self-collected sample. Epidemiological studies demonstrated that results of HPV genotyping in self- and physician-collected samples are comparable; hence, self-sampling devices can be considered for the implementation in cervical cancer screening.

Keywords: human papilloma virus, screening, cervical cancer, Qvintip.

За последнее десятилетие (2007-2017 гг.) распространенность рака шейки матки (РШМ) в России увеличилась с 109,6 до 122,3 случаев на 100 тыс. населения. Активно были выявлены 42,3% пациентов. Удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (IV стадия) за этот период почти не изменился: 9,9% в 2007 г. и 9,3% в 2017 г. [1]. Установлено, что среди всех злокачественных новообразований РШМ является одним из немногих, которые хорошо поддаются контролю при помощи скрининга [2]. В большинстве развитых стран благодаря хорошо спланированным программам организованного популяционного скрининга и широкому охвату женского населения удалось в несколько раз уменьшить число новых случаев РШМ и смертность от этого заболевания [3, 4].

Самым распространенным и хорошо изученным является цитологический скрининг, который стал применяться во многих странах с 1950-х годов. Проведение такого скрининга позволило снизить заболеваемость и смертность более чем на 80% в Канаде и США, на 50-60% – в Европейских странах. Однако, учитывая значительную долю неадекватных, ложноотрицательных результатов этот метод имеет низкую чувствительность: по различным данным от 23,5% до 76% [5, 6]. Среди новых случаев РШМ четверть предшествующих цитологических результатов была расценена как норма [7].

Исследование, проведенное в Швеции, показало, что около 65% женщин с диагнозом РШМ не участвовали в организованном скрининге. В связи с полученными данными был сделан вывод, что неучастие в скрининге и относительно низкая чувствительность цитологического исследования являются двумя основными недостатками программы скрининга РШМ [8].

Центральным этиологическим фактором интраэпителиального рака и предраковых неопластических поражений шейки матки является

вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) [9-12]. К вирусам «высокого риска» относятся ВПЧ-16,18,31,33, увеличивающие риск развития РШМ в 20-150 раз, а «низкого риска» – ВПЧ - 6,11 типов [13]. По данным, полученным в нашем исследовании, частота встречаемости ВПЧ-ВР среди женщин составила 37% [14]. В Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина было показано, что в 99,6% препаратов РШМ (n=525) и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN II/III) выявлены высоко онкогенные типы ВПЧ [15].

Выявление ДНК ВПЧ-ВР является более эффективным для диагностики рака шейки матки, чем стандартное цитологическое исследование [16-18]. Установлено что применение только ВПЧ-теста в качестве скринингового метода у женщин старше 25 лет имеет равносовокупную эффективность по сравнению с «гибридным» скринингом, при котором в возрасте 25-29 лет проводится только цитологическое исследование, у женщин старше 30 лет проводят как цитологическое исследование, так и ВПЧ - тест [19]. Организация «Food and Drug Administration» (FDA) одобрила применение теста на ВПЧ-ВР с помощью системы cobas 4800 в качестве основного метода скрининга РШМ [20]. США стали первой страной, внедрившей тест на ВПЧ в программы скрининга: у женщин старше 30 лет производится выявление ВПЧ-ВР вместе с цитологическим исследованием [18, 21].

Одной из первых стран, которая ввела ВПЧ-тест как основной метод скрининга, стала Швеция. Женщинам, которые не проходили организованный скрининг в течение 6 лет и более предлагают провести самостоятельное взятие образца влагалищного отделяемого при помощи устройства Qvintip® на дому для дальнейшего исследования на выявление ДНК ВПЧ-ВР

в полученных образцах [22]. Qvintip® – набор для самостоятельного взятия образца с целью проведения анализа на наличие ВПЧ высокого онкогенного риска. В набор для самостоятельного взятия образца в домашних условиях входят пластиковая палочка, пробирка, конверт для обратного ответа и инструкция. В исследовании K.Sanner конверт с информационным письмом о Qvintip был разослан женщинам, которые по базе данных не проходили скрининг в течение ≥ 6 лет ($n=2829$, в возрасте 30-58 лет). Qvintip был заказан 1609 женщинами (56,9%) и только 1107 (39,1%) взяли необходимые образцы и отправили полученные материалы в лабораторию. Положительный тест на ВПЧ-ВР выявлен в 6,7% (74 из 1107 женщин), 11,1% – в возрастной категории 30-39 лет и 2,9% – у женщин ≥ 50 лет. У 74 женщин были проведены повторный анализ на выявление ДНК ВПЧ-ВР и цитологическое исследование. Гистологически диагностировано плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high-grade squamous intraepithelial lesions, HSIL) у 19 женщин с положительным результатом на ВПЧ-ВР. Цитологические мазки, взятые одновременно с проведением биопсии, выявили HSIL только в 4 из 19 мазков [23]. Во многих исследованиях установлено, что результаты ис-

следования после взятия материала врачом аналогичны самостоятельному забору вагинального отделяемого (таблица 1) [24-28].

По данным Артымук Н.В., чувствительность ВПЧ-теста после самозабора вагинального отделяемого – 78,3%, специфичность – 91,3% [14].

При анкетировании было установлено, что неприятные ощущения во время гинекологического осмотра, недостаток свободного времени и страх положительного результата (обнаружение предраковых поражений и РШМ) являются наиболее частой причиной, по которой женщины решили не посещать организованный скрининг. Использование приспособления для взятия материала в домашних условиях для них является более удобным и приемлемым методом, чем посещение медицинского учреждения [29-31]. Процент участия при самостоятельном взятии материала был достоверно выше, чем при взятии мазка гинекологом (14.7% и 4.2% соответственно, $p<0.0001$) [32].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Racey C.S. в 2013 году, было проанализировано 10 исследований (8 – в Европе; 2 – в Северной Америке), 9 из них – рандомизированные. Во всех исследованиях установлено,

Таблица 1.
Эффективность и согласие между ВПЧ-тестами после самозабора и взятия материала врачом

Table 1.
Efficacy and concordance of HPV genotyping in self- and physician-collected samples

Исследование, год (страна) <i>Authors, year (country)</i>	Чувствительность, % <i>Sensitivity, %</i>		Специфичность, % <i>Specificity, %</i>		Согласие, % <i>Concordance, %</i>
	Самообследование <i>Self-collected samples</i>	Стандартный забор материала <i>Physician-collected samples</i>	Самообследование <i>Self-collected samples</i>	Стандартный забор материала <i>Physician-collected samples</i>	
Szarewski с соавт., 2007 (Великобритания) <i>Szarewski et al., 2007 (United Kingdom)</i>	81,0	100,0	82	85	-
Bhatla с соавт., 2009 (Индия) <i>Bhatla et al., 2009 (India)</i>	82,5	87,5	93,6	93,2	93,8
Balasubramanian с соавт., 2010 (США) <i>Balasubramanian et al., 2010 (United States)</i>	84,8	93,8	72,9	73,6	-
Zhao с соавт., 2015 (Китай) <i>Zhao et al., 2015 (China)</i>	86,2	97,0	80,7	82,7	91,8
Boggan с соавт., 2015 (Гаити) <i>Boggan et al., 2015 (Haiti)</i>	87,5	96,9	-	-	91,4

но, что комплаентность самостоятельного взятия материала для ВПЧ-теста по сравнению с Pap-тестом (Papanicolaou test) была значительно выше, чем 1,0 ($p<0,01$). В общем комплаентность составила 2,14 (95%ДИ 1,30-3,52) [30]. Интересные данные получены в Аргентине: при доставке устройства для самостоятельного взятия вагинального отделяемого на дом доля участвующих в скрининге увеличилась с 20,2% до 85,9% [33]. В США при таком подходе процент участия составил 81% [34].

Помимо возможности использовать в скрининге РШМ приспособления для самостоятельного взятия вагинального отделяемого, в последнее время широко обсуждается вопрос об эффективности различных устройств, созданных для данной процедуры. В одном из исследований сравнивалась эффективность обнаружения ДНК ВПЧ-ВР после применения двух систем: Evalyn Brush (Rovers Medical Devices) и Qvintip (Aprovix). Оба устройства показали достаточно высокое соответствие по сравнению с взятием материала для ВПЧ-теста специалистом: Evalyn – 91.2%, Qvintip – 89.0%. Принимавшие участие в исследовании женщины, отметили удобство

применения обоих устройств, но оценили Qvintip как более легкое в использовании по сравнению с Evalyn Brush [35]. При сравнении новых устройств HerSwab и Cobas swab установлена сопоставимая чувствительность в выявлении HSIL (87,6% и 88,6% соответственно), при взятии материала врачом немного выше – 92,4% [36]. Многочисленные исследования показали, что применение устройств для самостоятельно-го взятия материала не уступает стандартному взятию материала врачом и может быть альтернативным методом в скрининге РШМ [37-40].

Заключение

Использование новых эффективных диагностических методов для выявления предраковых изменений шейки матки и внедрение их в программы организованного скрининга позволит сократить как заболеваемость, так и смертность от рака шейки матки. Внедрение в практику устройств для самостоятельного забора материала с последующим выявлением ДНК ВПЧ-ВР может повысить комплаентность пациенток и увеличить охват населения скринингом рака шейки матки.

Литература / References:

1. Oncological care in Russia in 2017. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРИЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.).
2. Marochko KV, Artymuk NV, Fetisova TI. Problems of detection of cervical cancer in the Kemerovo region. Mother and Newborn in Kuzbass. 2015; 4 (63): 31-35. Russian (Марочкин К.В., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Проблемы диагностики рака шейки матки в Кемеровской области // Мать и Дитя в Кузбассе. 2015. № 4 (63). С. 31-35.)
3. Bebneva TN, Ipastova ID. Cervical Neoplasia: A Short Course for a Physician: Precancerous Cervical Lesions: Diagnosis and Management. Radzinskii VE [Ed]. Moscow: Status Praesens, 2016. 20 p. Russian (Бебнева Т.Н., Ипастова И.Д. Неоплазии шейки матки: краткий курс для практикующего врача: предраковые заболевания шейки матки: диагностика и врачебная тактика: информационный бюллетень / под ред. В.Е. Радзинского. Москва: Status Praesens, 2016. 20 с.).
4. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gomez D, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 27 July 2017. 334 p.
5. Cobucci R, Maisonneuve M, Macêdo E, Santos Filho FC, Rodovalho P, Nóbrega MM, et al. Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. Indian J Cancer. 2016; 53 (1): 74-76. doi: 10.4103/0019-509X.180825.
6. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer. 2006; 119 (5): 1095-1101.
7. Apolikhina IA, Filippenkova EV, Dodova EG, Hasanova GF, Gorbunova EA. Current possibilities of organized screening for cancer of the cervix uteri. Obstetrics and Gynecology. 2016; (9): 12-18. Russian (Аполихина И.А., Филиппенкова Е.В., Додова Е.Г., Гасанова Г.Ф., Горбунова Е.А. Современные возможности организованного скрининга рака шейки матки // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 12-18.) doi:10.18565/aig.2016.9.12-8.
8. Andrae B, Kemetli L, Sparen P, Silfverdal L, Strandér B, Ryd W, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. J Natl Cancer Inst. 2008; 100 (9): 622-629.
9. Bestayeva NV, Nazarova NM, Prilepskaya VN, Trofimov DYU, Burmenskaya OV, Pavlovich SV. Papillomavirus infection caused by human papillomavirus types 52 and 58 and its role in the development of cervical intraepithelial neoplasias. Obstetrics and Gynecology. 2013; (7): 45-50. Russian (Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Павлович С.В. Папилломавирусная инфекция, обусловленная вирусом папилломы человека 52-го и 58-го типов, и ее роль в развитии цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 45-50).
10. Kolomietz LA, Churuksaeva ON, Shpileva OV, Urazova LN, Rodicheva NS. Prevalence of various human papillomavirus (HPV) types in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer in Tomsk region. Siberian Journal of Cancer. 2012; (3): 41-45. Russian (Коломиец Л.А., Чуруксаева

- О.Н., Шпилева О.В., Уразова Л.Н., Родичева Н.С. Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 41-45.
11. Marochko KV, Artymuk NV. Interferon in the treatment of women infected with high-risk human papillomavirus. Mother and Newborn in Kuzbass. 2017; (1): 28-33. Russian (Марочко К.В., Артымук Н.В. Возможности интерферонотерапии в лечении женщин, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска // Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 1 (68). С. 28-33).
 12. Bosch FX, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infections and cervical cancer. Dis Markers. 2007; 23 (4): 213-227.
 13. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. Int J Cancer. 2009; 124 (7): 1626-1636. doi: 10.1002/ijc.24116.
 14. Artymuk NV, Marochko KV. Efficiency of human papillomavirus detection with a vaginal discharge self-collection device. Obstetrics and Gynecology. 2016; (3): 85-91. Russian (Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого // Акушерство и гинекология. 2016. № 3. С. 85-91.). doi:10.18565/aig.2016.3.85-91.
 15. Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. Vaccine. 2013; (31, Suppl 7): H46-H58. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.06.043.
 16. Marochko KV. The sensitivity of distinct techniques for identification of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer. Fundamental and clinical medicine. 2016; 1 (2): 51-55. Russian (Марочко К.В. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 51-55.)
 17. Isidean SD, Mayrand MH, Ramanakumar AV, Gilbert L, Reid SL, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening: End-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. Int J Cancer. 2016; 139 (11): 2456-2466. doi: 10.1002/ijc.30385.
 18. Castle PE, de Sanjose S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. Vaccine. 2012; (30, Suppl 5): F117-F122.
 19. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: End of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecologic Oncology. 2015; 136 (2): 189-197. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.076.
 20. Castle PE. The new era of primary HPV screening for prevention of invasive cervical cancer. Cancer Forum. 2014; 38 (3): 209-214.
 21. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. Obstet Gynecol. 2004; 103 (2): 304-309.
 22. Sanner K. Significance of Human Papillomavirus (HPV) Analysis for the Detection of Precancerous Cervical Lesions: Impact of Self Sampling. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 877. Uppsala, 2013. 64 p.
 23. Sanner K, Wikstrom I, Strand A, Lindell M, Wilander E. Self-sampling of the vaginal fluid at home combined with high-risk HPV testing. Br J Cancer. 2009; 101 (5): 871-874. doi: 10.1038/sj.bjc.6605194.
 24. Szarewski A, Cadman L, Mallett S, Austin J, Londesborough P, Waller J, et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. J Med Screen. 2007; 14 (1): 34-42.
 25. Bhatla N, Dar L, Patro AR, Kumar P, Kriplani A, Gulati A, et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? Cancer Epidemiol. 2009; 33 (6): 446-450. doi: 10.1016/j.canep.2009.10.013.
 26. Balasubramanian A, Kulasingam SL, Baer A, Hughes JP, Myers ER, Mao C, et al. Accuracy and cost-effectiveness of cervical cancer screening by high-risk human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples. J Lower Genit Tract Dis. 2010; 14 (3): 185-195. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181cd6d36.
 27. Zhao C, Li Z, Nayar R, Levi AW, Winkler BA, Moriarty AT, et al. Prior high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139 (2): 184-188. doi: 10.5858/arpa.2014-0028-OA.
 28. Boggan JC, Walmer DK, Henderson G, Chakhtoura N, McCarthy SH, Beauvais HJ, et al. Vaginal self-sampling for human papillomavirus infection as a primary cervical cancer screening tool in a naitian population. Sex Transm Dis. 2015; 42 (11): 655-659. doi: 10.1097/OLQ.00000000000000345.
 29. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Turanova OV, Shemyakina KN, Pletneva VA, Sambueva NB, et al. The effectiveness and acceptability of screening for human papillomavirus in self- and medical sampling of vaginal discharge. Obstetrics and gynecology. 2017; (2): 97-105. (Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Турanova О.В., Шемякина К.Н., Плетнева В.А., Самбуева Н.Б. и др. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого // Акушерство и гинекология. 2017. № 2. С. 97-105.)
 30. Racey CS, Withrow DR, Gesink D. Self-collected HPV testing improves participation in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. Can J Public Health. 2013; 104(2): 159-166.
 31. Chou HH, Huang HJ, Cheng HH, Chang CJ, Yang LY, Huang CC, et al. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2016; 115 (12): 1089-1096.
 32. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O, Hénic E, Hortlund M, Dillner J, et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. J Clin Virol. 2013; 58 (1): 155-160. doi: 10.1016/j.jcv.2013.06.029.
 33. Arrossi S, Paolino M, Thouyaret L, Laudi R, Campanera A. Evaluation of scaling-up of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening among socially vulnerable under-screened women in Jujuy Province, Argentina. Implement Sci. 2017; 12 (1): 17. doi: 10.1186/s13012-017-0548-1.
 34. Kobetz E, Seay J, Koru-Sengul T, Bispo JB, Trevil D, Gonzalez M, et al. A randomized trial of mailed HPV self-sampling for cervical cancer screening among ethnic minority women in South Florida. Cancer Causes Control. 2018; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10552-018-1055-7.
 35. Jentschke M, Chen M, Arbyn B, Hertel B, Noskowicz M, Soergel P, et al. WITHDRAWN: Comparative evaluation of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2015; pii: S1386-6532(15)00646-0 [Epub

- ahead of print]. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.011.
36. El-Zein M, Bouten S, Louvanto K, Gilbert L, Gotlieb W, Hemmings R, et al. Validation of a new HPV self-sampling device for cervical cancer screening: The Cervical and Self-Sample In Screening (CASSIS) study. *Gynecol Oncol*. 2018; 149 (3): 491-497. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.004.
37. Viviano M, Tran PL, Kenfack B, Catarino R, Akaaboune M, Temogne L, et al. Self- versus physician-collected samples for the follow-up of human papillomavirus-positive women in sub-Saharan Africa. *Int J Womens Health*. 2018; 10: 187-194. doi: 10.2147/IJWH.S154212.
38. Tranberg M, Bech BH, Blaakær J, Jensen JS, Svanholm H, Andersen B. Preventing cervical cancer using HPV self-sampling: direct mailing of test-kits increases screening participation more than timely opt-in procedures - a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 273. doi: 10.1186/s12885-018-4165-4.
39. Gustavsson I, Aarnio R, Berggrund M, Hedlund-Lindberg J, Strand AS, Sanner K, et al. Randomised study shows that repeated self-sampling and HPV test has more than two-fold higher detection rate of women with CIN2+ histology than Pap smear cytology. *Br J Cancer*. 2018; 118 (6): 896-904. doi: 10.1038/bjc.2017.485.
40. Abdullah NN, Daud S, Wang SM, Mahmud Z, Mohd Kornain NK, Al-Kubaisy W. Human Papilloma Virus (HPV) self-sampling: do women accept it? *J Obstet Gynaecol*. 2018; 38 (3): 402-407. doi: 10.1080/01443615.2017.1379061.

Сведения об авторах

Марочкина Кристина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ информационных баз данных, написание обзора.

Артымук Наталья Владимировна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ информационных баз данных, написание обзора.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия.

Вклад в статью: анализ информационных баз данных, написание обзора.

Фролова Наталья Ивановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС 2ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия.

Вклад в статью: анализ информационных баз данных, написание обзора.

Корреспонденцию адресовать:

Марочкина Кристина Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

Для цитирования:

Марочкина К.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. Возможность применения устройств для самозaborа в выявлении вируса папилломы человека высокого риска. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-78-83>

Статья поступила: 24.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

Authors

Dr. Kristina V. Marochko, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

Dr. Natalia I. Frolova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

Corresponding author:

Dr. Kristina V. Marochko,
22a Voroshilova Street, Kemerovo, 650029, Russian Federation
E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Kristina V. Marochko, Natalia V. Artymuk, Tatiana Y. Belokrinitskaya, Natalia I. Frolova. Using vaginal self-sampling devices for detection of high-risk human papillomavirus. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-78-83>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-84-90

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЧТО ДОЛЖЕН ЗНАТЬ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ?

МАРОЧКО Т.Ю.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, ФЕТИСОВА Т.И.¹, СУТУРИНА Л.В.²¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, Иркутск, Россия

LECTURE

BREAST CANCER: WHAT SHOULD OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST KNOW?

TATIANA Y. MAROCHKO¹, NATALIA V. ARTYMIK¹, TATIANA I. FETISOVA¹, LARISA V. SUTURINA²¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation²Research Center of Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003), Russian Federation

Резюме

В статье рассматриваются актуальные вопросы эпидемиологии рака молочной железы и возможности его скрининга. Удельный вес рака молочной железы составляет до 21% в структуре онкологической заболеваемости, однако выявление этого злокачественного заболевания на стадии *in situ* имеет место в единичных случаях (1,3%), на I-II стадии заболевание выявляется у 69,7% пациенток, на III стадии – у 21,5%. Почти у каждой десятой женщины диагностируется запущенный рак IV стадии. Поэтому для акушера-гинеколога принципиально важным является знание основных принципов ранней диагностики рака молочной железы и вопросов его профилактики.

Диагностика заболеваний молочных желез основана на оценке жалоб, данных анамнеза, объективного обследования и результатов инструментальных методов исследований (ультразвукового, маммографического, магнитно-резонансной томографии).

В настоящее время пациентки с доброкачественными заболеваниями молочных же-

лез должны находиться под наблюдением акушера-гинеколога и получать лечение с учетом имеющейся патологии репродуктивной системы. Методы консервативного лечения доброкачественных заболеваний молочных желез включают немедикаментозные (психотерапия) и медикаментозные (препараты на основе Витекса священного (*Vitex agnus-castus*), индол-3-карбинола, препараты прогестерона) методы лечения.

Врач акушер-гинеколог должен знать факторы риска рака молочной железы (генетическая предрасположенность, ранний возраст менархе/позднее наступление менопаузы, избыточная масса тела, употребление алкоголя, курение). В компетенцию акушера-гинеколога входят вопросы первичной и вторичной профилактики рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, доброкачественная дисплазия молочной железы, маммография, ультразвуковое исследование молочной железы, скрининг, профилактика.

Abstract

Here we review the epidemiology and screening of breast cancer, a malignant tumor responsible for around 21% of all cancer cases. Risk factors

of breast cancer include early menarche, late menopause, overweight/obesity, smoking, alcohol abuse, and genetic predisposition. Despite the current advances in treatment, *in situ* breast cancer is rarely diagnosed (1.3%), while 29% of cases are

diagnosed at the stage III or IV. Diagnosis of breast cancer is based on medical history, assessment of signs and symptoms, mammography, breast ultrasound examination, and magnetic resonance imaging. Currently, patients with benign breast conditions should be supervised by an obstetrician-gynecologist and receive proper medications. Con-

servative treatment of benign breast conditions include psychotherapy and use of progesterone, indole-3-carbinol, and Vitex agnus-castus preparations.

Keywords: breast cancer, benign breast conditions, screening, prevention, mammography, breast ultrasound examination.

Онкологические заболевания остаются серьезной медицинской и социальной проблемой. В России злокачественными новообразованиями страдают более 3,5 млн человек, составляя 2,4% населения страны, почти у 600 000 из них заболевание выявлено впервые. Особую значимость для женщин имеют злокачественные заболевания молочных желез. Удельный вес рака молочной железы (РМЖ) составляет 21 % в структуре онкологической заболеваемости [1]. Ежегодно выявляется около 68 000 новых случаев рака молочной железы. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 22,1% (стандартизированные показатели) [2].

Несмотря на прилагаемые усилия, практически у каждой третьей женщины (38,7%) заболевание выявлено активно. Доля больных, у которых заболевание обнаружено на ранней стадии опухолевого процесса, остается достаточно низкой. Выявление РМЖ *in situ* имеет место в единичных случаях – 1,3% (около 900 случаев в год). На I-II стадии заболевание выявляется у 69,7% пациенток, на III стадии – у 21,5%. Почти у каждой десятой женщины диагностируется запущенный рак IV стадии. Печальная статистика одногодичной летальности: при РМЖ она составляет 6,4%. В 2016 году РМЖ унес жизни 22248 россиянок – ежедневно погибали около 60 человек [1, 2].

В связи с большой социальной значимостью проблемы РМЖ **важное значение приобретает профилактика**. К непосредственным обязанностям врача акушера-гинеколога относится оценка факторов риска РМЖ и раннее выявление как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочных желез, а также оказание специализированной помощи при доброкачественных заболеваниях молочных желез, включающей лечебные и профилактические подходы [Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №154 от 15.03.2006 г. «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи при заболеваниях молочной железы»; Приказ Министерства здравоохранения РФ №572н от 1 ноября 2012 г «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушер-

ство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)].

Диагностика заболеваний молочных желез основана на оценке жалоб, данных анамнеза, объективного обследования и результатов инструментальных методов исследований.

Пациентки с заболеваниями молочных желез предъявляют жалобы на боль в молочной железе, наличие образований и уплотнений, выделений из сосков. При сборе анамнеза следует уточнить длительность и динамику симптомов с течением времени.

Кроме того, акушер-гинеколог должен идентифицировать факторы риска рака молочной железы. Одним из главных является генетическая предрасположенность ($OP>4$). Мутации высокопенетрантных генов обуславливают 5-10 % случаев РМЖ у женщин, 5-20% заболевания РМЖ у мужчин [3].

Кумулятивный риск заболевания РМЖ к 80 годам для женщин, носителей мутаций в гене *BRCA1* и *BRCA2*, составляет 69-72%. Другим значимым фактором риска является семейный анамнез. Наличие родственника первой степени с раком молочной железы удваивает риск развития этого заболевания у женщины. При наличии двух и более родственников первой степени риск РМЖ возрастает в 3-4 раза [4].

Выявлены ассоциации между ранним возрастом менархе (13 и менее лет)/поздним наступлением менопаузы и увеличением риска РМЖ [5]. У рожавших женщин риск РМЖ к 70 годам в целом ниже, чем у нерожавших. Однако при рождении первого ребенка после 35 лет риск РМЖ на 5% выше, чем у нерожавших [6]. Следует отметить связь риска развития РМЖ с модифицируемыми факторами – избыточной массой тела, употреблением алкоголя, курением [7, 8].

Важным фактором риска развития злокачественного процесса является высокая рентгенологическая плотность ткани молочных желез. Риск развития РМЖ в 4 раза превышает такой у женщин с низкой плотностью (5% и ниже). Кроме того, существует опасность не визуализи-

ровать опухоль малых размеров на фоне высокой плотности [9].

Установлен определенный порядок объективного обследования молочных желез [10]. Вначале необходимо провести тщательный визуальный осмотр груди (в положении стоя/сидя, руки пациентки на талии/заведенные за голову). Оцениваются размер и симметричность молочных желез, наличие/отсутствие гиперемии, отека или изменения кожи желез по типу «апельсиновой корки», выбухание или смещение сосково-ареолярного комплекса.

На следующем этапе проводится пальпация подмышечных и надключичных лимфатических узлов.

- Пальпация молочной железы проводится в 4 позициях:
- стоя с опущенными до пояса и расслабленными в плечевых суставах руками,
- стоя с приподнятыми и заведёнными за затылок руками,
- лёжа на спине с вытянутыми до пояса и расслабленными в плечевых суставах руками,
- лёжа на спине с заведёнными за затылок руками.

Необходимо оценить расположение, размер и консистенцию выявленных образований и уплотнений, их связь с кожей и окружающими тканями, расстояние от края ареолы.

В качестве инструментальных методов диагностики патологии молочных желез традиционно используются маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография. Диагностическая маммография является основным методом диагностики заболеваний молочной железы, чувствительность метода составляет 85-87%, специфичность 91-92% [11]. Цифровая маммография имеет преимущества перед обычной благодаря лучшей контрастности изображения, особенно при повышенной маммографической плотности, лучшей визуализации кожи и периферических тканей, возможности хранения и динамической оценки результатов, более низкой дозе облучения.

Ультразвуковое исследование молочных желез является основным инструментальным методом оценки состояния молочных желез у женщин молодого возраста, у беременных и кормящих и должно проводиться ежегодно [Приказ Министерства здравоохранения РФ №572н от 1 ноября 2012г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомога-

тельных репродуктивных технологий)»].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не является методом выбора на первом этапе диагностики заболеваний молочных желез, однако позволяет получить дополнительную информацию в сложных клинико-диагностических ситуациях. Для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез проводится динамическая МРТ с введением контрастного средства. Следует учитывать, что микрокальцинаты при МРТ не выявляются.

Разработанная Американским Колледжем Радиологов Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) служит для:

- стандартизации описаний маммографии (МГ), УЗИ и МРТ молочных желез;
- стандартизации тактики ведения пациента в зависимости от результатов лучевых исследований;
- контроля качества проведения лучевых исследований молочных желез.

Критерии оценки BI-RADS едины для всех методов обследования молочной железы и разделяются на несколько категорий. Каждой категории оценки соответствуют рекомендации по дальнейшему ведению пациента.

BI-RADS 0 выставляют при необходимости лучевого дообследования (оценка не возможна).

BI-RADS 1 – анатомическая норма (не выявлено патологического контрастного усиления либо нарушения архитектоники).

BI-RADS 2 – наличие доброкачественных изменений с типичными признаками, не требующих специального контроля в динамике (кисты, расширение протоков, жировой некроз, рубец, фиброаденома, с морфологическими и кинетическими признаками доброкачественности).

BI-RADS 3 – установлен доброкачественный характер выявленных изменений, но необходим динамический контроль.

BI-RADS 4 – нет типичных лучевых признаков РМЖ, но его нельзя полностью исключить его, обычно требуется биопсия.

BI-RADS 5 – лучевые симптомы, характерные для РМЖ.

BI-RADS 6 – РМЖ, морфологически верифицированный до исследования (для уточнения стадии процесса).

Учитывая высокую социальную значимость РМЖ, актуальной представляется организация

скрининга, целью которого является снижение смертности от рака молочной железы путем раннего выявления заболевания. Чем раньше установлен диагноз, тем благоприятнее прогноз.

Эффективным методом скрининга является маммографический скрининг женского населения, доказательства в пользу которого были обобщены Международным агентством по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) [12].

Законодательная база скрининга рака молочной железы в Российской Федерации противоречива. Так, согласно порядку №572н, применение маммографии регламентировано с 35–36 лет, с кратностью обследования в 35–50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год [Приказ Министерства здравоохранения РФ №572н от 1 ноября 2012 г «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)]. Согласно порядку 946н, маммографический скрининг должен проводиться 1 раз в 2–3 года в возрасте 39–75 лет [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 декабря 2016 г. № 946н «О внесении изменений в порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан»].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РО-ОМ) (2015), рекомендуемым (и желательным) возрастом начала маммографического скрининга РМЖ является 39 и более лет, с интервалом 2 года [13].

Программа скрининга РМЖ, принятая в Великобритании («The Breast Cancer Screening Programmes», UK), предполагает приглашение женщин в возрасте 50–70 лет для скрининговой маммографии каждые 3 года с целевым уровнем охвата таргетной популяции $\geq 80,0\%$ [14].

Методология скрининга в настоящее время активно обсуждается. Это касается, прежде всего, применения дополнительных методов обследования, в частности, МРТ в группе риска, кратность обследования по возрастным группам, возраст начала (40–50 лет) и окончания скрининга (65–75 лет или, как в США, – 10 лет до окончания ожидаемой продолжительности жизни) [15].

Позиция «рано и часто» сегодня подвержена критике, поскольку существует понятие «индивидуированный» рак молочной железы.

Проведение маммографического скрининга каждые 2 года позволяет снизить смертность от РМЖ, прежде всего женщин в возрасте 50–69 лет (1-й приоритет данного мероприятия), в меньшей степени – в возрасте 73–75 лет (2-й приоритет), при ежегодном скрининге в возрастной группе от 40–45 лет до 49 лет (3-й приоритет) (European Society of Breast Imaging, 2017) [16].

Пациентки, имеющие в анамнезе инвазивный рак молочной железы; проточную или лобулярную карциному *in situ*; или атипию, которая также известна как атипичная гиперплазия (форма доброкачественной болезни молочной железы); семейный анамнез у родственников первой степени родства (матери, сестры или дочери) или наличие мутаций *BRCA1*, *BRCA2*; облучение грудной клетки (лучевая терапия болезни Ходжкина и некоторых других состояний) в возрасте до 32 лет имеют риск рака молочной железы выше среднего и нуждаются в более активном наблюдении.

Так, ежегодное проведение маммографии у женщин группы риска следует начинать с возраста на 10 лет меньшего, чем самый ранний рак в семье (но не моложе 25 лет и не старше 40 лет), а после облучения грудной клетки скрининг начинается через 8 лет и проводится ежегодно. В группе риска возможно решение вопроса о дополнительной МРТ 1–2 раза в год (ACOG, American Cancer Society; U.S. Preventive Services Task Force, NCCN, 2017).

Существуют разные модели для выявления женщин с повышенным риском развития рака молочной железы [13]:

1) BRCAPRO – статистическая модель с соответствующим программным обеспечением, позволяющая оценить риск наличия мутации *BRCA1* и *BRCA2*, основана на отягощенности наследственного анамнеза (рак молочной железы, рак яичника), включая рак молочной железы у мужчин и двухсторонний характер заболевания.

2) BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) – модель для вычисления риска развития рака молочной железы и рака яичника, а также возможности наличия *BRCA1* и *BRCA2* мутаций. Данная модель использует информацию об отягощенной наследственности (рак молочной железы, яичника, простатальной железы, поджелудочной железы), о возрасте диагностирования злокачественных новообразований указанных локализаций у родственников, о возрасте родственников без онкопатологии, национальности (интерес представляет наличие евреев ашkenази).

3) BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium) Risk Calculator – калькулятор расчета риска развития рака молочной железы. Базируется на данных о возрасте, наследственном анамнезе (рак молочной железы у родственников 1 линии), национальности, биопсиях молочной железы, маммографической плотности.

4) Gail model – оценка риска развития рака молочной железы. Включает в себя 8 вопросов: об отягощенной по РМЖ наследственности, возрасте, наличии в анамнезе рака *in situ* молочной железы, биопсиях, возраста менархе и первых родов, наличии *BRCA* мутации.

5) Cuzick-Tyger model – оценка риска развития рака молочной железы, вероятность мутации *BRCA1* и *BRCA2*. Содержит обширный набор вопросов: возраст, рост, вес, возраст менархе и менопаузы, ЗГТ, возраст первых родов, отягощенная наследственность (рак молочной железы, яичника); наличие в анамнезе тестируемой атипичной гиперплазии молочной железы, LCIS (*Lobular carcinoma in situ*), рака яичника. Дает достаточно точную оценку риска развития рака молочной железы.

При клинически выявляемой патологии в молочной железе возможно проведение маммографии и в более ранние сроки, показания и кратность её определяются коллегиально, совместно с онкологами. Рекомендуется оценка маммографических снимков двумя специалистами, каждый из которых дает свое личное заключение.

Женщины с выявленными кистозными и узловыми изменениями молочных желез направляются акушером-гинекологом в онкологический диспансер для верификации диагноза. Определение показаний и противопоказаний к применению хирургических методов лечения является компетенцией онколога.

После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача-акушера-гинеколога. Для консервативного лечения доброкачественных заболеваний молочных желез применяют немедикаментозные и медикаментозные методы. К немедикаментозным подходам относятся методы психотерапии и использование правильно подобранного белья. Кроме того, 85 % пациенток отмечают исчезновение боли, если в результате проведенного обследования молочных желез патологических изменений не обнаруживается. В медикаментозной терапии используются препараты на основе Витеекса священного (Vitéx

agnus-castus), индол-3-карбинола, препараты прогестерона.

Применение гормональных контрацептивов при доброкачественной дисплазии молочных желез регламировано руководством ВОЗ «*Medical eligibility criteria for contraceptive use*» (2015). Применение гормональной контрацепции не усугубляет риск РМЖ, если он уже повышен. Доброкачественные заболевания молочных желез (в т.ч. с наличием семейного анамнеза РМЖ и носительством *BRCA1* и *BRCA2*) относятся к 1 категории. Неуточненные образования в молочной железе рассматриваются как категория 2, но требуют незамедлительного уточнения диагноза.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» (2015 г.) доброкачественная дисплазия молочных желез не является противопоказанием для менопаузальной гормонотерапии. Для снижения риска РМЖ необходимо применять менопаузальную гормонотерапию (МГТ) по показаниям; начинать её в возрасте моложе 60 лет при длительности постменопаузы менее 10 лет; использовать в препаратах минимальные эффективные дозы эстрогенов.

В компетенцию акушера-гинеколога входят и вопросы первичной и вторичной профилактики РМЖ. Известно, что первичная профилактика направлена на ликвидацию факторов риска, способствующих развитию рака. Вторичная профилактика направлена на снижение риска при доброкачественных изменениях молочной железы.

К доказанным методам профилактики РМЖ относится физическая активность. Регулярные физические упражнения не только снижают риск РМЖ, но и частоту его рецидивов. У женщин, получающих регулярную физическую нагрузку, риск РМЖ снижается на 10-20% по сравнению с неактивными женщинами [17].

Достаточное потребление фруктов и овощей может снизить риск развития РМЖ. Каждые 12 месяцев кормления грудью ассоциированы со снижением относительного риска РМЖ на 4,3 % в дополнение к уменьшению на 7,0% (5,0-9,0, $p < 0,0001$) на каждое рождение [18].

Для женщин группы высокого риска РМЖ стандартная схема скрининга и профилактики недостаточна. Наличие генетической предрасположенности (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и семейный анамнез требуют индивидуального подхода к организации скрининга. Контроль за состоянием молочных желез рекомендуют начи-

нать с 25 лет либо на 10 лет ранее того возраста, при котором был выявлен рак молочной железы у родственников первой степени родства. Помимо маммографии рекомендуются другие исследования – МРТ и УЗИ молочных желез [19, 20].

Высокий риск развития РМЖ наблюдается в случаях пролиферативных форм заболеваний молочной железы (особенно с атипиею). Таким пациенткам рекомендуется профилактическая медикаментозная терапия, которая включает применение тамоксифена (для женщин в пременопаузе и постменопаузе), ралоксифена (для женщин в постменопаузе) и ингибиторов ароматазы (для женщин в постменопаузе). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило два препарата для профилактики рака молочной железы у женщин

высокого риска: тамоксифен и ралоксифен (только женщины в постменопаузе). Указанные препараты уменьшают риск рака на 38% за 10 лет [20, 21].

Женщинам-носительницам генетических мутаций гена *BRCA* после обсуждения соотношения протективной пользы и риска, а также возможностей реконструктивной хирургии, может быть предложена двухсторонняя мастэктомия, которая снижает риск развития рака молочной железы более, чем на 90% [22].

Назначение профилактической медикаментозной терапии и определение показаний к риск-редуцирующим вмешательствам относится к компетенции онколога. Задача акушера-гинеколога, особенно первичного звена, состоит в своевременном обнаружении патологии молочных желез.

Литература / References:

- Oncological care in Russia in 2016. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.).
- Malignant neoplasms in Russia in 2016 (incidence and mortality). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность / под ред А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ«НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.).
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317 (23): 2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001; 358 (9291): 1389-1399.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (11): 1141-1151.
- Rojas K, Stuckey P. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59 (4): 651-672.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016; 375 (8): 794-798. doi: 10.1056/NEJMsr1606602.
- Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017; 46 (3): 881-893. doi: 10.1093/ije/dyw288.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356 (3): 227-236.
- Gynecology: National Guidelines. Savelyev GT et al. [Ed]. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2017. 1008 p. Russian (Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельева, и др. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.).
- Lehman CD, Wellman RD, Buist DS, Kerlikowske K, Tosteson AN, Miglioretti DL, et al. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med*. 2015; 175 (11): 1828-1837. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5231.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast Cancer Screening – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015; 372 (24): 2353-2358. doi: 10.1056/NEJMsr1504363.
- Clinical Guidelines of the Russian Cancer Institute for Breast Cancer Screening. Zakharova ON, Semiglazova VF, Manihas GM [Ed]. Moscow, 2015. 18 p. Russian (Клинические рекомендации РООМ по скринингу рака молочной железы / под ред. Н.А. Захаровой, В.Ф. Семиглазова, Г.М. Манихас. Москва, 2015. 18 с.).
- Breast screening: programme overview - GOV.UK [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/guidance/breast-screening-programme-overview> (accessed 12/07/2018).
- Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015; 314(15): 1599-15614. doi: 10.1001/jama.2015.12783.
- Sardanelli F, Aase HS, Alvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic,

- Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. Eur Radiol. 2017; 27 (7): 2737-2743. doi: 10.1007/s00330-016-4612-z.
17. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012; 62 (1): 30-67. doi: 10.3322/caac.20140.
 18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet. 2002; 360 (9328): 187-195.
 19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Electronic resource]. URL: <https://www.nccn.org/patients/>. (accessed 12/07/2018).
 20. Practice Bulletin No. 164 Summary: Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders. Obstet Gynecol. 2016; 127 (6):1181-1183.
 21. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013; 381 (9880): 1827-1834. 10.1016/S0140-6736(13)60140-3.
 22. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. Am J Surg. 2016; 212(4): 660-669. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.06.010.

Сведения об авторах

Марочко Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск и анализ источников литературы, написание статьи.

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: идея, анализ источников литературы, окончательная правка.

Фетисова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: поиск и анализ источников литературы.

СутуринаЛариса Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья и лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия.

Вклад в статью: разработка концепции, поиск и анализ источников литературы.

Корреспонденцию адресовать:

Марочко Татьяна Юрьевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: marochko.2006.68@mail.ru

Для цитирования:

Марочко Т.Ю., Артымук Н.В., Фетисова Т.И., СутуринаЛ.В. Рак молочной железы: что должен знать акушер-гинеколог? Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-84-90>

Статья поступила: 03.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

Authors

Dr. Tatiana Y. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: reviewed the literature; wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artyuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the lecture; reviewed the literature; wrote the manuscript.

Dr. Tatiana I. Fetisova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: reviewed the literature.

Prof. Larisa V. Suturina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reproductive Healthcare; Head of the Laboratory for Gynecological Endocrinology, Research Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the lecture; reviewed the literature.

Corresponding author:

Dr. Tatiana Y. Marochko,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: marochko.2006.68@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Tatiana Y. Marochko, Natalia V. Artyuk, Tatiana I. Fetisova, Larisa V. Suturina. Breast cancer: what should obstetrician-gynecologist know? Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-84-90>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96

ФАКТОРЫ РИСКА РАКА ЯИЧНИКА И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ

КАРЕЛИНА О.Б., АРТЫМУК Н.В., ФЕТИСОВА Т.И.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

LECTURE

RISK FACTORS OF OVARIAN CANCER AND POSSIBLE PREVENTIVE STRATEGIES

OLGA B. KARELINA, NATALIA V. ARTYMUOK, TATIANA I. FETISOVA

Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

В статье приведены современные данные, имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе, по диагностике, профилактике и дальнейшей тактике ведения пациенток с опухолями яичников. Рак яичников является одной из основных форм злокачественных новообразований женских половых органов. Значительные показатели летальности, отсутствие эффективных методов ранней диагностики и лечения делают рак яичников актуальной проблемой современной медицины. Основное внимание в статье уделено факторам риска развития рака яичников, таким, как масса тела, контрацепция, особенности родов и возраста начала половой жизни. Значимую роль в исходе и течении данного заболевания играет диагностический алгоритм, сроки выявления, стадия и морфологический тип опухоли. Симптоматика рака яичников не является специфичной, ранние стадии заболевания чаще всего бывают случайной наход-

кой, что вызывает значительные затруднения для правильной постановки диагноза. В связи с этим выявление случаев рака яичников происходит на поздних стадиях, что существенно сокращает благоприятный исход. До настоящего времени меры профилактики не разработаны. Отсутствуют скрининговые методы выявления рака яичников, оказывающие влияние на смертность. В развитии наследственных злокачественных эпителиальных опухолей яичника определяющую роль играют герминальные мутации генов-супрессоров *BRCA1* и *BRCA2*. Выявление наследственной предрасположенности женщин к раку яичника, формирование групп высокого риска, определение носителей мутаций в генах *BRCA1/2* может благоприятствовать выявлению рака яичников на ранних стадиях, определять прогноз заболевания и профилактику метастазирования.

Ключевые слова: рак яичников, скрининг, профилактика, *BRCA1*, *BRCA2*.

Abstract

Here we review the current data on prevention, diagnosis, and treatment of ovarian cancer, one of the most prevalent genitourinary cancers characterized by high mortality and case fatality rates due to the lack of efficient screening and treatment approaches. Major risk factors of sporadic ovarian cancer include early menarche, late menopause, nulliparity, infertility, endometriosis, polycystic ovary syndrome, use of hormonal contraceptives after menopause,

smoking, alcohol abuse, and overweight/obesity. Hereditary ovarian cancer is primarily related to *BRCA1/2* mutations and polymorphisms. Progression and outcome of ovarian cancer are largely defined by tumor stage and grade at diagnosis. Importantly, signs and symptoms of ovarian cancer are not specific, and early diagnosis frequently represents an accidental finding. Hence, ovarian cancer is mainly diagnosed at the late stage that significantly affects both overall and disease-free survival. To date, there are no

◀ English

evidence-based screening methods for early detection of ovarian cancer. We propose that implementation of routine genetic testing for *BRCA1/2* mutations and polymorphisms in women with family history

of ovarian cancer may improve early diagnosis and survival rates.

Keywords: ovarian cancer, screening, prevention, *BRCA1*, *BRCA2*.

Рак яичников – одна из наиболее часто встречающихся и агрессивных злокачественных гинекологических опухолей, является первой причиной смерти от злокачественных новообразований женской половой сферы. Удельный вес злокачественных новообразований яичников в структуре общей онкологической заболеваемости населения России составляет 2,3%, в структуре онкологической патологии женщин – 4,3%. В Российской Федерации за период с 2006 по 2016 гг. прирост заболеваемости составил 10,4%, в 2016 г. выявлены 14 017 новых случаев рака яичников [1, 2]. В Кемеровской области в 2016 г. среди злокачественных заболеваний у женщин на долю рака яичников приходилось 4,1%, выявлен 221 новый случай, прирост – 25,4%. Смертность от рака яичников у женщин Кемеровской области в 2016 г. составила 2,7%. При этом большая часть случаев заболевания диагностируется на III–IV стадиях опухолевого процесса, что обусловлено отсутствием эффективных методов ранней диагностики данной патологии.

Опухоли яичников могут развиваться в любом возрасте (от постнатального периода до глубокой старости), хотя в целом чаще встречаются у женщин от 30 до 60 лет, рак яичников – в возрасте 70–74 года [1]. В 2016 г. злокачественные новообразования в яичниках чаще выявляли у женщин в возрасте 55–64 лет [2]. На ранних стадиях рак яичников протекает бессимптомно или вызывает появление лишь минимальной симптоматики, зачастую игнорируемой пациентками. Неяркость симптоматики на ранних стадиях заболевания приводит к тому, что клиническое выявление заболевания является крайне затруднительным. В 93% случаев симптомы рака яичника маскируются проявлениями интеркуррентных заболеваний. Даже при появлении развернутой клинической картины опухолевого процесса симптомы остаются неспецифичными: наблюдаются лишь диспепсические жалобы, вздутие живота, раннее насыщение, боли в животе различной интенсивности и локализации. Это приводит к диагностическим ошибкам и неверному выбору лечебной тактики.

В основе развития истинного опухолевого процесса лежит пролиферация клеток, в зависимости от степени опухолевой дифференцировки различают: доброкачественные; пограничные или низкой степени злокачественности; злокачественные опухолевые процессы. В настоящее время не представляется возможным дифференцировать начальные формы рака яичников от доброкачественных опухолей. Рак яичников, как и большинство других злокачественных опухолей, в 90% случаев происходит из одной клетки с множественными нарушениями. В структуру яичника входят эпителиальная, соединительная, нервная и сосудистая ткани, все они могут стать источником опухоли, кроме того, опухоль может развиваться из яйцеклетки и ее эмбриональных и зрелых производных, из гранулезных клеток, тека-клеток, а также хиллюсных клеток. Кроме того, опухоль может образоваться изrudиментов, сохранившихся с периода эмбриогенеза (эпиферена, парафера, Вольфов протока, добавочных труб), из постнатальных участков эпителия, разрастаний, подверженных гетеротопии, метаплазии и параплазии (эпителия маточных труб и матки, который может имплантироваться на поверхность яичника, особенно при воспалительных процессах). В образовании опухоли могут принимать участие эмбриональная мезенхима (текомы) и участки мужской части гонады (из клеток Сертоли и Лейдига). Особенности анатомического и гистологического строения яичников обусловливают многообразие морфологических форм опухолей данного органа [3–5].

В связи с многообразием форм опухолей, которые могут возникать в яичниках, крайне затруднительно описать единый этиопатогенез, клиническое течение и определить верную тактику ведения пациенток [3, 5, 6]. С практической точки зрения все опухоли яичника можно рассматривать по упрощенной классификации [7]:

- 1). эпителиальные опухоли;
- 2). опухоли стромы полового тяжа;
- 3). липидоклеточные опухоли;
- 4). герминогенные опухоли;
- 5). гонадобластомы;

- 6). опухоли мягких тканей;
 7). неклассифицированные опухоли;
 8). метастатические опухоли;
 9). опухолевидные процессы.

На протяжении жизни на работу яичников влияет большое количество различных факторов: социальных, демографических, экологи-

ческих, генетических, алиментарных, а также стресс, патогенные микроорганизмы и вирусы. Все это приводит к нарушению функции органа, доброкачественной трансформации, а в итоге – к формированию злокачественной опухоли. Факторы риска развития рака яичников представлены в **таблице 1**.

Раннее менархе и поздняя менопауза <i>Early menarche and late menopause</i>	Риск повышается на 2–7% каждый дополнительный год овуляторной активности [8] 2–7% increased risk for every additional year of fertility [8]
Нереализованная репродуктивная функция <i>Nulliparity</i>	3 и более родов с полноценной лактацией снижают риск на 30–60% по сравнению с нерожавшими [9] 30–60% decreased risk in women with ≥ 3 deliveries as compared to nulliparous females [9]
Бесплодие <i>Infertility</i>	Стимуляция овуляции способствует увеличению риска в 2–3 раза при приеме препаратов в течение более 12 менструальных циклов [8] 100–200% increased risk in women with ovulation induction for > 12 menstrual cycles [8]
Эндометриоз <i>Endometriosis</i>	Риск светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников [10] Increased risk of clear cell and endometrioid ovarian carcinoma [10]
Синдром поликистозных яичников <i>Polycystic ovary syndrome</i>	Риск развития эндометриоидной аденокарциномы [11] Increased risk of endometrioid ovarian cancer [11]
Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе <i>Use of hormonal contraceptives after menopause</i>	Риск развития серозных и эндометриоидных опухолей яичников [8, 10] Increased risk of serous and endometrioid ovarian cancer [8, 10]
Курение <i>Smoking</i>	Повышает риск исключительно мукинозного подтипа рака яичников [12] Increased risk of mucinous ovarian cancer [12]
Употребление алкоголя <i>Alcohol abuse</i>	Может влиять на возникновение и прогрессирование эпителиального рака яичников [13] Increased risk of epithelial ovarian cancer [13]
Избыточная масса тела/ожирение <i>Overweight/obesity</i>	Риск увеличивается на 50% у крайне тучных женщин [14] 50% increased risk in women with class III obesity [14]
Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 <i>BRCA1/2 mutations and polymorphisms</i>	Риск рака яичников на протяжении жизни у носительниц мутации BRCA1 составляет 16–60%, BRCA2 – 16–27% [15] 16–60% increased risk in carriers of BRCA1 mutations and 16–27% increased risk in carriers of BRCA2 mutations [15]

Окончательный диагноз позволяет установить только морфологическое исследование, которое верифицирует гистотип опухоли и ее доброкачественность. Все доброкачественные опухоли яичников являются облигатными предраками и требуют оперативного лечения (чаще с применением эндовидеохирургии) с момента установления диагноза. Обязательное условие – проведение срочного (интраоперационного) гистологического исследования, которое определяет окончательный объем операции. Пациенткам молодого репродуктивного возраста необходимо стараться сохранить неизмененную ткань яичников, тогда как у женщин старшей возрастной группы выполняют расширенные операции. При доброкачественных опухолях яичников клинические проявления имеют место только при наличии перекрута ножки или разры-

ва капсулы, а также в случае гормонально-активных или эндометриоидных опухолей [16]. Диагностические мероприятия должны включать вагинальное, ректовагинальное и обязательно ректальное обследование. Эффективность диагностики в большей мере зависит от характера образования, величины, индекса массы тела пациентки и опущения гениталий. Обязательно проведение ультразвукового исследования, обязательно с использованием трансвагинального датчика [17]. Допплеровское исследование позволяет визуализировать кровоток в яичниковой артерии, в строме яичника, в структуре образования. Визуализация органов малого таза при помощи рентгеновской компьютерной томографии [5, 18], магнитно-резонансная томография дают возможность диагностировать яичниковые образования на ранних стадиях [19]. Следует

Таблица 1.
Факторы риска
развития рака
яичников

Table 1.
Risk factors of ovarian
cancer

помнить, что диагностическая пункция опухолевого образования через задний свод влагалища или через переднюю брюшную стенку может привести к диссеминации процесса, поэтому от данных манипуляций необходимо воздержаться. Однако, если при запущенных формах заболевания установить диагноз не так уж и сложно, то диагностировать самые ранние стадии весьма проблематично. При использовании ультразвуковой, компьютерной [5, 18] и магнитно-резонансной томографии [19] с той или иной степенью можно лишь заподозрить наличие злокачественной опухоли яичника. При диагностике злокачественных опухолей яичников используют опухолевые маркеры. Рутинный метод определения CA-125, к сожалению, мало информативен при ранних стадиях заболевания, тем более что этот маркер бывает ложноположительным и при других, даже неонкологических заболеваниях. Уровень его повышается при циррозе, миоме матки, панкреатите, беременности. Содержание CA-125 более 35 Е/мл имеет место у 80% больных раком яичников, в связи с этим его определение является стандартом при обнаружении опухоли в малом тазу. Однако для раннего выявления рака яичников данный маркер непригоден, он имеет значение при мониторинге лечения и рецидивов [5]. Определение маркера HE4 позволяет несколько повысить качество диагностики. В связи с этим только инвазивные методы диагностики (лапаротомия, лапароскопия) позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз. Окончательным и основным методом диагностики является морфологический. При проведении общего осмотра выявляются опухолевые образования брюшной полости различных размеров, а также признаки распространения опухолевого процесса: асцит, плеврит, перикардит, увеличение лимфатических узлов, увеличение границ печени, изменение эпигастральной и околопупочной областей, лимфостаз. При гинекологическом исследовании определяется опухолевое образование яичника или признаки распространения опухолевого процесса по органам малого таза, клетчаточным пространствам, ректовагинальной перегородке. Ректальное и ректовагинальное обследования позволяют дифференцировать принадлежность опухоли к яичникам, выявлять вовлечение в процесс прямой кишки.

Метастатические опухоли характеризуются быстрым ростом; процесс в яичнике может проявиться раньше, чем опухоль в первичном

очаге, или, наоборот, опухоль в яичнике может появиться через несколько лет после развития опухоли в первичном очаге, иногда даже после радикального удаления первичного очага. В 70–90% случаев метастатические опухоли в яичниках двухсторонние. При наличии кахексии возникает расстройство менструальной функции, в 60–70% случаев отмечается асцит. Для раннего выявления метастазов в яичники у пациенток, которым была проведена операция по поводу рака различной локализации, необходимо инструментальное обследование органов малого таза при диспансерном наблюдении.

При развитии злокачественной опухоли отмечается быстрое скрытое развитие заболевания, преимущественно за счет имплантационного механизма распространения опухоли. К моменту постановки диагноза рака яичников у 72% больных выявляются III и IV стадии заболевания. К сожалению, жалобы и клинические проявления болезни у пациенток появляются тогда, когда процесс выходит за пределы яичника, захватывает большинство органов брюшной полости или когда имеются отдаленные метастазы. При сдавлении или прорастании в органы брюшной полости и малого таза могут возникать дизурические расстройства, запоры, клиника кишечной непроходимости, боли внизу живота и в пояснице. При развитии асцита женщины жалуются на тяжесть в животе, увеличение объема живота, чувство давления и распирания, одышку. Увеличиваются периферические лимфатические узлы, возникает лимфостаз нижних конечностей. В дальнейшем развиваются симптом интоксикации и кахексия.

При сборе анамнеза у пациентки необходимо целенаправленно выявлять факторы риска развития опухоли яичника, а также выяснить семейный онкологический анамнез. В семьях, где у двух родственников первой линии (мать, сестра, дочь) диагностирован рак яичников в пременопаузальном возрасте, риск развития эпителиальной карциномы составляет 35–40%. Генетическая предрасположенность, наследуемая по аутосомно-домinantному типу с высокой пенетрантностью и более ранней манифистацией заболевания, реализуется у 10–17% пациенток в форме инвазивного рака яичников (наследственный рак яичников). Более 90% случаев наследственного рака яичников ассоциированы с герминалными мутациями генов-супрессоров BRCA1 и BRCA2. При отяго-

щенном семейном анамнезе для носительниц мутаций в гене *BRCA1* риск рака яичников возрастает до 44%, для носительниц *BRCA2* – до 27%. В случае обнаружения данной патологии предлагается выполнение двухсторонней сальпингоовариэктомии, при которой показано снижение на 85–90 % риска развития рака яичников [12, 20].

До настоящего времени не существует общепринятых алгоритмов ведения пациенток с овариальным раком. Открытым вопросом оста-

ется разработка эффективных скрининговых программ [20]. Группу риска относительно развития рака яичников составляют женщины в пери- и постменопаузе с гормональными и метаболическими нарушениями, доброкачественными опухолями матки и яичников, индукцией овуляции и отсутствием родов в анамнезе. Особое внимание следует уделять женщинам с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, а также с мутацией гена *BRCA-1* или *BRCA-2*.

Литература / References:

- Aksel EM. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. Gynecologic Oncology. 2012; (1): 18-23. Russian (Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. № 1. С. 18-23).
- Oncological care in Russia in 2016. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.).
- Reed NS, Symonds RP. Ovarian Cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2018; 30 (8): 461-462.
- Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015; 26 (2): 87-89.
- Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. Wilkinson N [Ed]. London: Springer, 2014. 524 p.
- Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Games JN, Behbakht K, Chen L-M, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Epithelial Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2015.
- La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. Eur J Cancer Prev. 2017; 2 (1): 55-62.
- Ali AT. Towards prevention of ovarian cancer. Curr Cancer Drug Targets. 2018; 18 (6): 522-537.
- Chen Y, Du H, Bao L, Liu W. Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review. J Cancer. 2018; 9 (1): 141-147.
- Fukui Y, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Kawata A, Tanikawa M, et al. Polycystic ovarian morphology may be a positive prognostic factor in patients with endometrial cancer who achieved complete remission after fertility-sparing therapy with progestin. Asian Pac J Cancer Prev. 2017; 18 (11): 3111-3116.
- Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, et al. The association between smoking and cancer incidence in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. Int J Cancer. 2018; 142 (11): 2263-2272.
- Wu D, Yang H, Winham SJ, Natanzon Y, Koestler DC, Luo T, et al. Mediation analysis of alcohol consumption, DNA methylation, and epithelial ovarian cancer. J Hum Genet. 2018; 63 (3): 339-348.
- Cuello MA, Kato S, Liberonia F. The impact on high-grade serous ovarian cancer of obesity and lipid metabolism-related gene expression patterns: the underestimated driving force affecting prognosis. J Cell Mol Med. 2018; 22 (3): 1805-1815.
- Hirasawa A, Imoto I, Naruto T, Akahane T, Yamagami W, Nomura H, et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. Oncotarget. 2017; 8 (68): 112258-112267.
- Fujiwara H, Suzuki M, Takeshima N, Takizawa K, Kimura E, Nakanishi T, et al. Evaluation of human epididymis protein 4 and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. Tumour Biol. 2015; 3 (2): 1045-1053.
- Sadlecki P, Jóźwicki J, Antosik P, Grabiec M. Expression of selected epithelial-mesenchymal transition transcription factors in serous borderlineovarian tumors and type I ovarian cancers. Tumour Biol. 2018; 40 (6): 1010428318784807.
- Borley J, Wilhelm-Benartzi C, Yazbek J, Williamson R, Bharwani N, Stewart V, et al. Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. BJOG. 2015; 122 (6): 843-849.
- Mukuda N, Fujii S, Inoue C, Fukunaga T, Oishi T, Harada T, et al. Bilateral Ovarian Tumors on MRI: How Should We Differentiate the Lesions? Yonago Acta Med. 2018; 61 (2): 110-116.
- Schmidt M, Segev Y, Sadeh R, Suzan E, Feferkorn I, Kaldawy A, et al. Cancer antigen 125 levels are significantly associated with prognostic parameters in uterine papillary serous carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2018 Jun 28. doi: 10.1097/IGC.0000000000001300. [Epub ahead of print].
- Chien J, Poole EM. Ovarian cancer prevention, screening, and early detection: report from the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. Int J Gynecol Cancer. 2017; 27 (9S Suppl 5): S20-S22.

Сведения об авторах

Карелина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский

Authors

Dr. Olga B. Karelina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ научной литературы, написание статьи.

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: разработка идеи и дизайна статьи.

Фетисова Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, научное консультирование.

Корреспонденцию адресовать:

Карелина Ольга Борисовна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: ivolga.karelina@mail.ru

Для цитирования:

Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96>

Статья поступила: 24.07.2018

Принята к печати: 30.08.2018

Contribution: reviewed the literature; wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the lecture.

Dr. Tatiana I. Fetisova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: reviewed the literature.

Corresponding author:

Dr. Olga B. Karelina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: ivolga.karelina@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Olga B. Karelina, Natalia V. Artymuk, Tatiana I. Fetisova. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100

СЛУЧАЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

ТАЧКОВА О.А.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, СУТУРИНА Л.В.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

CASE REPORT

PREGNANCY AND DELIVERY AFTER SURGICAL TREATMENT OF OBESITY

OLGA A. TACHKOVA¹, NATALIA V. ARTYMU¹, LARISA V. SUTURINA²

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650029), Russian Federation

²Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003), Russian Federation

Резюме

Представлен случай 14-летнего клинического наблюдения пациентки с эффективным хирургическим лечением ожирения (вертикальная гастро-пластика через минидоступ), восстановлением ме-

таболических процессов, менструальной функции и реализацией репродуктивной функции.

Ключевые слова: ожирение, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, бесплодие

Abstract

Here we report a case of a 14-year follow-up for a patient who underwent surgical treatment of obesity (vertical banded gastroplasty) followed by

normalization of metabolism, menstrual cycle, and reproductive function.

Keywords: obesity, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, infertility.

◀ English

В настоящее время распространенность ожирения растет во всем мире. Это очень важная социально-экономическая проблема во всех странах [1]. Распространенность ожирения увеличивается в группах с различным уровнем как образования, так и доходов [2, 3]. Однако следует отметить, что у женщин с увеличением социально-экономического статуса уменьшается частота абдоминального ожирения в отличие от мужчин, у которых подобная тенденция не зарегистрирована [4]. Частота ожирения быстро растет в России и достигает в настоящее время 32,9%, а частота избыточной массы тела – 62,8% [5]. Пока большинство европейских стран не ведет систематической статистики распространенности ожирения у беременных, эти данные варьируют от 7 до

25% и зависят от социального статуса и уровня образования [6].

Пациентка N., 26 лет обратилась к гинекологу с жалобами на расстройства менструального цикла в виде нарушений ритма менструаций с менархе, олигоменорею (задержки менструаций до 2 – 2,5 месяцев). Половая жизнь без контрацепции в течение 5 лет. Наследственность отягощена: морбидное ожирение у матери. При осмотре обнаружено наличие гирсутизма (20 баллов по шкале Ferriman-Gallwey) без акне, наличие абдоминального ожирения: соотношение окружность талии/бедер (ОТ/ОБ) – 0,95, ОТ – 105 см, масса тела – 103 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 38 кг/м². При опросе с применением опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) установлен ограничительный

тип пищевого поведения. При проведении гинекологического исследования патологических изменений не выявлено.

Результаты ультрасонографии органов малого таза показали наличие более 30 фолликулов диаметром 5-8 мм, расположенных подкапсально. Капсула обоих яичников определялась значительно утолщенной. Данные лабораторных исследований показали значительное увеличение уровней лептина – 110 нг/мл, инсулина 26 МЕ/л, HOMA-IR – 2,6 (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), тестостерона 2,6 нг/мл, ДГЭАС – 4,2 мг/мл, триглицеридов – 2,1 ммоль/л, а также снижение уровня грелина 105 нг/мл, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,52 ммоль/л.

Таким образом, пациентка имела олиго/ановуляцию, клинические и биохимические признаки гиперандрогенеза, ультрасонографические критерии поликистозных яичников (ПКЯ), что, согласно роттердамскому консенсусу (2003), соответствовало критериям синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [6]. Кроме того, пациентка страдала центральным ожирением (ОТ более 80 см, ОТ/ОБ = 0,95) и дислипидемией (триглицериды > 1.695 ммоль/л, ЛПВП < 50 мг/дл), что, согласно критериям IDF (International Diabet Federation) (2005), соответствовало наличию метаболического синдрома [7].

Пациентка длительно получала консервативное лечение метаболического синдрома и СПКЯ во многих клиниках различных стран мира без значимого результата. Различные программы, модифицирующие образ жизни, не оказали значимого эффекта. Пациентка получала следующие группы препаратов: комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины, сенситайзеры инсулина, антиандrogenы, кломифен. Таким образом, пациентке установлен диагноз: бесплодие I, эндокринная форма. Хроническая ановуляция. Метаболический синдром. СПКЯ (фенотип – А). Ожирение III.

В 2004 году пациентке было проведено оперативное лечение: вертикальная гастропластика в модификации доктора Кармадонова А. (2004). В течение последующих 8 месяцев пациентка снизила массу тела на 40 кг: с 103 кг до 63 кг без каких-либо субъективных жалоб. У женщины восстановился полноценный овуляторный менструальный цикл, и через 1,5 года в естественном цикле без гормональной поддержки наступила беременность, которая протекала без осложнений. Прибавка за бере-

менность составила 9 кг. Роды в мае 2007 года были проведены через естественные родовые пути в срок (38¹² недель беременности). Новорожденный – мальчик с массой тела 3180 г, длиной 53 см, оценка по шкале Апгар – 8-9 баллов. Грудное вскармливание продолжалось в течение года.

Повторная беременность наступила через 6 месяцев после прекращения грудного вскармливания, протекала без осложнений. Прибавка веса за беременность составила 10 кг. Роды в срок в январе 2015 года протекали без осложнений через естественные родовые пути. Новорожденный – мальчик массой 3300 г, длиной 55 см, оценка по шкале Апгар - 9-10 баллов. Грудное вскармливание продолжалось в течение года.

В настоящее время (июнь 2018 года) дети 11 и 3 лет развиваются соответственно возрасту. Пациентка спустя 14 лет после гастропластики не имеет клинических жалоб и значимых метаболических нарушений, масса тела составляет 72 кг, а ИМТ - 26,7 кг/м².

Отношение к хирургическим методам лечения ожирения является неоднозначным, однако в ситуации неэффективности консервативного подхода хирургический метод остается вариантом выбора. В настоящее время активно изучается здоровье потомства женщин, которые подверглись хирургическому лечению ожирения на этапе планирования беременности [8-12]. Результаты этих исследований противоречивы. Так, в проспективном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, все 270 805 новорожденных, рожденных в 1973-1983 гг. были обследованы на предмет наличия врожденных аномалий. В 341 случае их матери имели бariatрические операции перед беременностью. Установлено, что бariatрическая операция перед беременностью не оказывает никакого влияния на частоту врожденных аномалий (OR = 1.09, 95% CI 0.63-1.91) [8].

Более того, показано, что частота ожирения у детей снизилась на 52% после бariatрической операции у матери, а случаи тяжелого ожирения – на 45% [9].

Данные о беременностях после бariatрической хирургии подтверждают, что эта процедура более эффективна, чем только диетические меры у женщин с тяжелой формой ожирения, и что частота наступления беременности обычно выше после хирургического лечения ожирения [9].

Однако до сих пор недостаточно доказательств того, что бariatрическая хирургия снижает риск кесарева сечения [10].

Тем не менее, некоторые исследования показали, что беременность после бariatрической хирургии имеет более высокий риск. Женщины, подвергшиеся хирургическому лечению ожирения, нуждаются в особой медицинской помощи, особенно в отношении контроля симптомов желудочно-кишечного тракта и дефицита витаминов [9].

Несмотря на то, что потеря веса и выраженное уменьшение потребления пищи после операции желудочного шунтирования не приводят к проблемам роста или развития у потомства, тщательный мониторинг за течением беременности после бariatрической хирургии рекомендуется многими исследователями [11].

По мнению Irene González (2016), несмотря на то, что беременность после бariatрической хирургии безопасна как для матери, так и для плода, существует достаточно данных, в которых сообщается, что женщины с предшествующим хирургическим лечением ожирения имеют повышенный риск рождения маловесных детей [10].

Оптимальный период ожидания между хирургией ожирения и планированием беременности должен быть рекомендован индивидуально. Необходима, по крайней мере, стабилизация массы тела и устранение потенциальных недостатков питания [10]. Не выявлено никаких существенных различий в результатах для

матери и плода между беременностями, наступившими до или после 12 месяцев после оперативного лечения ожирения [10].

По мнению Legro R.S. (2017), в настоящее время существует тенденция связывать благоприятное изменение веса как до, так и во время беременности с прямым качественным улучшением всех перинатальных исходов, однако результаты самого успешного лечения морбидного ожирения с применением бariatрической хирургии при потере веса в среднем на 40%, предполагают смешанное соотношение риск/польза при перинатальных исходах [12].

Снижение массы тела общепризнанно является первоочередным мероприятием при наличии ожирения у бесплодных женщин [13]. Применение высокоэффективных методов коррекции веса особенно актуально при СПКЯ, поскольку данный синдром часто ассоциирован с избыточной массой тела [14, 15].

Таким образом, представленный клинический случай 14-летнего наблюдения пациентки с успешным хирургическим лечением ожирения (вертикальная гастропластика через минидоступ) демонстрирует возможность устойчивого восстановления метаболических процессов, самостоятельного восстановления менструальной функции и двухкратной реализации репродуктивной функции. Необходимы дальнейшие расширенные исследования в данном направлении для определения четких критериев оценки соотношения риск/польза как матери, так и ее будущего новорожденного.

Литература / References:

- Murthy AS. Obesity and contraception: emerging issues. Semin Reprod Med. 2010; 28 (2): 156-163. doi: 10.1055/s-0030-1248141.
- Hoffmann K, De Gelder R, Hu Y, Bopp M, Vitrai J, Lahelma E, et al. Trends in educational inequalities in obesity in 15 European countries between 1990 and 2010. Int J Behav Nutr Phys Act. 2017; 14 (1): 63. doi: 10.1186/s12966-017-0517-8.
- Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017; 12 (5): e0177151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177151>.
- Wagner KJ, Bastos JL, Navarro A, Boing AF. Socio-economic life course and obesity among adults in Florianopolis, southern Brazil. Gac Sanit. 2018; 32 (3): 244-250. doi: 10.1016/j.gaceta.2017.01.006.
- WHO. Report on modelling adulthood obesity across the WHO European Region, prepared by consultants (led by T. Marsh and colleagues) for the WHO Regional Office for Europe in 2013. Available at: <http://www.euro.who.int/>. (accessed 26.07.2018).
- Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 201: 203-208. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.005.
- Adamyan L, Andreeva EN, Gasparyan SA, Gevorkyan MA, Grigoryan OR, Grinyaeva EN, et al. Polycystic Ovary Syndrome in Reproductive Age (Modern Approaches to Diagnosis and Treatment): Clinical Guidelines (Treatment Protocol). Moscow, 2015. 22 p. Russian (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гриняева Е.Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2015. 22 с.).
- Josefsson A, Bladh M, Wiréhn AB, Sydsjö G. Risk for congenital malformations in offspring of women who have undergone bariatric surgery. A national cohort. BJOG. 2013; 120 (12): 1477-1482. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12365>.
- Dalfrà MG, Busetto L, Chilelli NC, Lapolla A. Pregnancy

- and foetal outcome after bariatric surgery: a review of recent studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (9): 1537-1543. doi: 10.3109/14767058.2012.663829.
10. González I, Lecube A, Rubio MÁ, García-Luna PP. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health.* 2016; 8: 721-729. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S99970>.
 11. Sapre N, Munting K, Pandita A, Stubbs R. Pregnancy following gastric bypass surgery: what is the expected course and outcome? *N Z Med J.* 2009; 122 (1306): 33-42.
 12. Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril.* 2017; 107 (4): 860-867. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.109.
 13. Artymuk NV. Infertile Marriage: Versions and Contraversions. Radzinsky VE [Ed]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 404 p.Russian (Артымук Н.В. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 404 с.).
 14. Suturina LV, Atalyan AV, Darzhaev ZY, Belenkaya LV, Baldano MN, Lazareva LM. Overweight and Obesity Prevalence in Referral Population of of Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Obes Weight Manag Control.* 2017; 7 (1): 00188. doi: 10.15406/aowmc.2017.07.00188.
 15. Suturina LV. Polycystic ovary syndrome in the 21st century. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 3 (17): 86-91. Russian (Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3 (17). С. 86-91).

Сведения об авторах

Тачкова Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: консультирование, наблюдение, ведение пациентки, подготовка публикации.

Артымук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: консультирование, наблюдение, ведение пациентки, подготовка публикации.

Сутурина Лариса Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия.

Вклад в статью: консультирование, наблюдение, подготовка публикации.

Корреспонденцию адресовать:

Тачкова Ольга Анатольевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: ol.an.t@yandex.ru

Для цитирования:

Тачкова О.А., Артымук Н.В., Сутурина Л.В. Случай беременности и родов после хирургического лечения ожирения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100>

Статья поступила: 24.07.2018

Принята в печать: 30.08.2018

Authors

Dr. Olga A. Tachkova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

Prof. Larisa V. Suturina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reproductive Healthcare, Research Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

Corresponding author:

Dr. Olga A. Tachkova,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: ol.an.t@yandex.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Olga A. Tachkova, Natalia V. Artymuk, Larisa V. Suturina. Pregnancy and delivery after surgical treatment of obesity. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018; 3 (3): 88-92.
<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100>

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-101-105

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОМЕТРИОЗА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РУБЦА

ЗАХАРОВ И.С.¹, МОЗЕС В.Г.¹, РЕМНЕВА О.В.², ДОДОНОВ М.В.¹, ДОДОНОВА Г.Х.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

³ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

CASE REPORT

SURGICAL SCAR ENDOMETRIOSIS

IGOR S. ZAKHAROV¹, VADIM G. MOZES¹, OLGA V. REMNEVA², MAXIM V. DODONOV¹, GULNARA KH. DODONOVA³

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Altai State Medical University (40, Lenina Street, Barnaul, 656038), Russian Federation

³Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Резюме

Эндометриоз послеоперационного рубца (ЭПР) является достаточно редкой патологией, частота которой, по данным различных авторов, колеблется от 0,42 до 4,0 % в общей структуре эндометриодной болезни. Ведущую роль в патогенетической концепции ЭПР играет перенос ткани эндометрия в участок операционной раны во время проведения хирургического вмешательства, связанного со вскрытием матки. Нередко диагностика ЭПР имеет определённые трудности. Зачастую ЭПР скрывается под «маской» грыжи послеоперационного рубца, воспалительного инфильтрата, а правильный диагноз формируется лишь после хирургического удаления

возникшего патологического участка. В представленной статье приводится описание клинического случая экстрагенитального эндометриоза у женщины, перенесшей ранее операцию кесарева сечения. Заслуживает внимания тот факт, что с момента проведения оперативного родоразрешения до ярких клинических проявлений эндометриоза послеоперационного рубца прошло около 8 лет. Учитывая особенности патологического образования, эндометриодный очаг был удален. Последующее патолого-гистологическое исследование подтвердило наличие эндометриодной ткани в макропрепарате.

Ключевые слова: эндометриодная болезнь, эндометриоз послеоперационного рубца.

Abstract

Surgical scar endometriosis is responsible for 0.4 to 4.0% of all endometriosis cases and represents an ectopic occurrence of the endometrial tissue in scars after uterine surgery. Surgical scar endometriosis can be misdiagnosed as an incisional hernia or inflammatory infiltrate, and the correct

diagnosis is often possible only upon the excision of the affected scar tissue. Here we describe a recent case of surgical scar endometriosis diagnosed in a woman who underwent a cesarean section 8 years ago.

Keywords: surgical scar endometriosis, cesarean section.

◀ English

Эндометриоидная болезнь является достаточно часто встречающейся патологией, распространённость которой у женщин репродуктивного возраста находится в пределах 5–59 % [1–3]; кроме того, в литературе имеются публикации, описывающие течение эндометриоидного процесса у пациенток в постменопаузальном периоде [4–7]. Заболевание представляет собой большую общемедицинскую проблему, так как ассоциировано с бесплодием и хроническими тазовыми болями [8]. В основном эндометриоидная болезнь представлена генитальными формами, в то время как экстрагенитальная локализация встречается реже.

В связи с увеличением частоты родоразрешения путём операции кесарева сечения представляют интерес случаи эндометриоза послеоперационных рубцов (ЭПР).

Частота возникновения ЭПР, по данным различных авторов, составляет 0,42–4,0% в общей структуре эндометриоидной болезни. При этом публикации, касающиеся проблемы эндометриоза послеоперационных рубцов как в зарубежной, так и в отечественной литературе немногочисленны [9–12].

Ключевую роль в патогенезе эндометриоза послеоперационного рубца играет процесс заноса ткани эндометрия в участок операционной раны во время проведения хирургического вмешательства при вскрытии матки [13]. Причём важное значение имеет ятrogenный фактор – занос ткани в атипичное место инструментарием и руками хирурга. Ряд авторов не исключает возможности гематогенного и лимфогенного распространения ткани эндометрия в область послеоперационного шва.

По данным литературы, средний возраст пациенток с ЭПР составляет $36,9 \pm 14,31$ лет [14]. Как правило, клинические проявления данной патологии манифестируют в среднем через 3–4 года после проведенного оперативного вмешательства. В то же время Djaković I. (2017) описал случай эндометриоза послеоперационного рубца, который был диагностирован спустя 11 лет после выполненного кесарева сечения [15].

Среди клинических проявлений преобладают периодические боли в области послеоперационного рубца. В ряде случаев отмечаются выделения кровянистого либо тёмно-коричневого цвета из области образования в период менструальных выделений. При этом характер болей может быть различным и очень важно, что после окончания менструации болевой син-

дром, как правило, купируется самостоятельно. В литературе описаны узловые конгломераты эндометриоидных очагов в области послеоперационных рубцов, размеры которых иногда достигают 8 см [15]. Анатомически эндометриоидные образования локализуются в толще брюшной стенки на различной глубине и, как правило, имеют достаточно чёткие границы.

Несмотря на достаточно яркую клиническую картину, нередко диагностика ЭПР имеет определённые трудности. В ряде случаев эндометриоз послеоперационных рубцов скрывается под «маской» грыжи послеоперационного рубца, воспалительного инфильтрата, а правильный диагноз формируется лишь после хирургического удаления возникшего патологического очага.

Учитывая научно-практическую значимость и малую освещенность в литературе, проблема эндометриоза послеоперационного рубца является актуальной. В связи с этим ниже представлен клинический случай данной патологии.

Клинический случай

В ноябре 2017 года пациентка Н., 34 г., обратилась с жалобами на наличие объёмного образования в области послеоперационного рубца. В указанной области в период менструаций отмечаются болевые ощущения. В 2009 году проведено оперативное родоразрешение путём операции кесарева сечения.

При объективном осмотре: на передней брюшной стенке имеется послеоперационный рубец, расположенный в поперечном направлении; в левой части рубца пальпируется плотное образование, подвижное, размером 5×6 см, при пальпации незначительно болезненное.

Учитывая наличие объёмного образования в области послеоперационного рубца, было проведено оперативное удаление патологического участка. В процессе операции иссечена левая часть послеоперационного рубца на протяжении 8 см. Интраоперационно обнаружено плотное образование размерами 3×4 см, округлой формы, спаянное с окружающими тканями, в том числе с левой прямой мышцей живота. Патологический участок иссечён в пределах здоровых тканей от левого края прямой мышцы живота до предбрюшинной клетчатки. Затем выполнено послойное ушивание раны (**рисунок 1**).

Макропрепарат был представлен опухолевидным образованием плотной консистенции – отправлен на гистологическое исследование (**рисунок 2**).



Рисунок 1.
Очаг эндометриоза,
извлечённый во
время операции

Figure 1.
Endometriosis tissue
excised during the
surgery (lateral
projection)



Рисунок 2.
Макропрепарат

Figure 2.
Endometriosis tissue
excised during
the surgery (axial
projection)

После выполнения операции был сформулирован диагноз эндометриоза послеоперационного рубца.

Течение послеоперационного периода носило правильный характер. Заживление раны произошло первичным натяжением. Женщина в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара для амбулаторного наблюдения. При динамическом осмотре данных за рецидивирование эндометриоидного процесса не выявлено.

При выполнении патолого-гистологического исследования диагноз эндометриоза был подтверждён.

Заключение

Несмотря на то, что эндометриоз послеоперационного рубца является достаточно редкой патологией, необходимо учитывать высокий риск формирования данного осложнения при проведении операций, сопровождающихся вскрытием полости матки. Механизм распространения ткани эндометрия носит не только гематогенный и лимфогенный характер, но и может быть связан с ятрогенным заносом ткани эндометрия за пределы матки инструментарием и руками хирурга. Обращают на себя внимание определённые трудности в своевременной диагностике ЭПР, так как клиническая картина данной патологии может быть сходна с другими послеоперационными осложнениями, такими как грыжа послеоперационного рубца, воспалительный инфильтрат и др. В случае выявления эндометриоза послеоперационного рубца целесообразно использовать хирургическое удаление патологического участка, при этом, как правило, вероятность рецидивов невысока.

Литература / References:

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (3): 400-412. doi: 10.1093/humrep/det457.
2. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012; 27 (12): 3412-3416.
3. Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Gavrilov MV, Sdvigov AS, Ermolenko NS. Modern possibilities of ovarian endometrioid cyst treatment. *Gynecology.* 2017; 19 (1): 42-45. Russian (Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Гаврилов М.В., Сдвигов А.С., Ермоленко Н.С. Современные возможности лечения эндометриоидных кист яичников // Гинекология. 2017. Т. 19, № 1. С. 42-45).
4. Klenov VE, Potretzke TA, Sehn JK, Thaker PH. Postmenopausal Invasive Endometriosis Requiring Suprarelevator Pelvic Exenteration. *Obstet Gynecol.* 2015; 126 (6): 1215-1218. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000998.
5. Inceboz U. Endometriosis after menopause. *Womens Health (Lond).* 2015; 11 (5): 711-715. doi: 10.2217/whe.15.59.
6. Izuishi K, Sano T, Shiota A, Mori H, Ebara K. Small bowel obstruction caused by endometriosis in a postmenopausal woman. *Asian J Endosc Surg.* 2015; 8 (2): 205-208. doi: 10.1111/ases.12154.
7. Zakharov IS, Petrich LN, Vasyutinskaya YuV, Demyanova TN, Fetischeva LE. Endometriosis in a postmenopausal woman. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2017; 2 (3): 88-92. Russian (Захаров И.С., Петрич Л.Н., Васютинская Ю.В., Демьянова Т.Н., Фетишева Л.Е. Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде // Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 2, № 3. С. 88-92). doi:10/23956/2500-0764-2017-2-3-88-92.
8. Ozhogina EV, Mozes VG. Primary dysmenorrhea in practice obstetrician gynecologist. *Mother and Newborn in Kuzbass.* 2015; 1: 4-10. Russian (Ожогина Е.В., Мозес В.Г. Первичная дисменорея в практике акушера-гинеколога // Мать и Дитя в Кузбассе. 2015. № 1 (60). С. 4-10).
9. Francica G. Reliable clinical and sonographic findings in the diagnosis of abdominal wall endometriosis near cesarean section scar. *World J Radiol.* 2012; 4 (4): 135-140. doi: 10.4329/wjr.v4.i4.135.
10. Ozel L, Sagiroglu J, Unal A, Unal E, Gunes P, Baskent E, et al. Abdominal wall endometriosis in the cesarean section surgical scar: a potential diagnostic pitfall. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012; 38 (3): 526-530. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01739.x.
11. Mishina AE, Gladun SE, Zastavitskiy GM, Mishin IV. Endometriosis in postoperative scar. *Surgical News.* 2013; 21 (3): 116-119. Russian (Мишина А.Е., Гладун С.Е., Заставицкий Г.М., Мишин И.В. Эндометриоз послеоперационного рубца // Новости хирургии. 2013. Т. 21, №3. С. 116-119).
12. Aytac HO, Aytac PC, Parlakgumus HA. Scar endometriosis is a gynecological complication that general surgeons have to deal with. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42 (3): 292-294.
13. Petukhov AA, Florensov VV, Rudaya VV. Endometriosis of postoperative cicatrix. *Bulletin of the East Siberian Research Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.* 2016; 2 (108): 20-24. Russian (Петухов А.А., Флоренсов В.В., Рудая В.В. Эндометриоз послеоперационного рубца // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2016. № 2 (108). С. 20-24).
14. Pechenikova VA, Kostyuchek DF. Extraginal endometriosis: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 45 observations with diverse organ localization. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2010; LIX (2): 69-77. Russian (Печеникова В.А., Костючек Д.Ф. Экстрагенитальный эндометриоз: клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ 45 наблюдений различной органной локализации // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, № (2). С. 69-77).
15. Djaković I, Vuković A, Bolanča I, Soljačić VH, Kuna K. Abdominal Wall Endometriosis Eleven Years After Cesarean Section: Case Report. *Acta Clin Croat.* 2017; 56 (1): 162-165.

Сведения об авторах

Захаров Игорь Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: работа с литературными источниками, обработка материала, написание и оформление статьи.

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Вклад в статью: редактирование статьи.

Ремнева Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия.

Вклад в статью: научное консультирование.

Додонов Максим Владимирович, кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической анатомии и гистологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: редактирование статьи.

Додонова Гульнара Хайрулловна, врач гинекологического отделения ГАУЗ «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия.

Вклад в статью: описывала и оперировала пациентку в приведенном клиническом случае.

Корреспонденцию адресовать:

Захаров Игорь Сергеевич
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
Тел.: 8 (3842) 46-51-62
E-mail: isza@mail.ru

Для цитирования:

Захаров И.С., Мозес В.Г., Ремнева О.В., Додонов М.В., Додонова Г.Х. Клинический случай эндометриоза послеоперационного рубца. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-101-105>

Статья поступила: 21.06.2018

Принята в печать: 30.08.2018

Authors

Prof. Igor S. Zakharov, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a literature search; wrote the manuscript.

Prof. Vadim G. Mozes, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Prof. Olga V. Remneva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Dr. Maxim V. Dodonov, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Histology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed a histological analysis; wrote the manuscript.

Dr. Gulnara Kh. Dodonova, MD, Gynecologist, Gynecology Unit, Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: provided the medical care.

Corresponding author:

Prof. Igor S. Zakharov,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: isza@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

For citation:

Igor S. Zakharov, Vadim G. Mozes, Olga V. Remneva, Maxim V. Dodonov, Gulnara Kh. Dodonova. Surgical scar endometriosis. Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (3): 88-92.<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-6-101-105>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Отправка статей

Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т.д.), соответствующие тематике журнала. В редакцию направляются в электронном виде на адрес journal_author@kemsma.ru:

1) Электронный вариант статьи в текстовом редакторе MS Word.

2) Электронный вариант статьи с подписями всех авторов на последней странице в формате pdf.

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 5000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, – не более 3000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов.

Формат текста рукописи:

- шрифт Times New Roman, размер 14;
- междустрочный интервал – 1, абзацный отступ 1,25;
- поля – 2,5 см с каждой стороны страницы;
- текст статьи – выравнивание по ширине;
- графики – в редакторе Microsoft Word или в Microsoft Excel;
- фотографии и рисунки – в формате TIF с разрешением 300 точек, векторные изображения – в EPS, EMF, CDR;
- таблицы – в редакторе Microsoft Word, все границы в свойствах таблицы 0,5 pt, выравнивание по вертикали, в ячейках – по центру;
- нумерация страниц арабскими цифрами в нижнем правом углу, начиная с титульной.

Титульный лист статьи на русском и английском языках.

Резюме на русском и английском языках объемом не менее 250 слов должно быть структурировано: цель, материалы и методы, основные результаты и выводы. Далее следуют 5-8 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание.

Текст статьи. Оригинальная статья обычно имеет следующую композицию: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение. В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

Раздел «Введение» содержит сведения об актуальности изучаемой проблемы, аргументы о необходимости исследования и его цель.

Раздел «Материалы и методы» характеризует оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т.д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, дозы и способы применения.

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материалы и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критерий проверки гипотез. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р». В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий «Хи-квадрат» = 12,3 (число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например, M – выборочное среднее, SEM – ошибка среднего, STD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости). При использовании выражений типа $M \pm t$ необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки (n). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, необходимо указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета, его версию и № лицензии.

В разделе «Результаты» в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности приводятся результаты исследования. Следует из-

бегать дублирования одних и тех же результатов в тексте статьи и графическом материале (таблицы, диаграммы). Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95%-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков.

В разделе «Обсуждение» выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно прослеживать полученные результаты с целью исследования, необходимо избегать необоснованных выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы даются в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы – по правому краю страницы. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Все цифры в таблице должны соответствовать приводимым в тексте.

Иллюстрации. Рисунки, графики, схемы, фотографии приводятся в тексте, фотографии и рисунки также представляются отдельными файлами в указанном выше формате, должны иметь подпись, содержащую номер иллюстрации.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Название иллюстрации, примечание и сноски должны быть продублированы на английском языке. Общее количество иллюстраций и таблиц в статье – не более 5.

Сокращения. Следует ограничиться общепринятыми сокращениями (ГОСТ 7.0.12-2011 для русского и ГОСТ 7.11-78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то оснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице и диаграммах разъясняются в примечании.

Литература / References приводится после основного текста статьи в порядке цитирования. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3-6], [8, 9]. Каждая ссылка в списке – с новой строки (колонкой). Авторы должны использовать не менее 15 литературных источников последних 5 лет. В обзорах допускается до 150 источников.

По правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, список литературы должен быть представлен на русском и английском языках. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несет автор (ы).

Библиографическое описание на русском языке выполняется на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM:

В список литературы не включаются неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, диссертации.

Сведения об авторах. После списка литературы в обязательном порядке в последовательности, которая определяется совместным решением авторов, указываются фамилия, имя, отчество всех авторов полностью; должность, полное название организации – место работы каждого автора в именительном падеже, вклад в статью. Корреспондентский почтовый и электронный адреса, телефон автора статьи для переписки. Сведения дублируются на английском, при этом должен быть указан вклад (contribution) в статью для каждого автора.

Выражение признательности (Acknowledgements). Информация об источниках финансирования, лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не принимающие на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного согласия) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи (Acknowledgements)

С примером оформления статьи можно ознакомиться на сайте журнала в разделе «Авторам»

Адрес сайта журнала:

<http://www.fcm.kemsma.ru/>